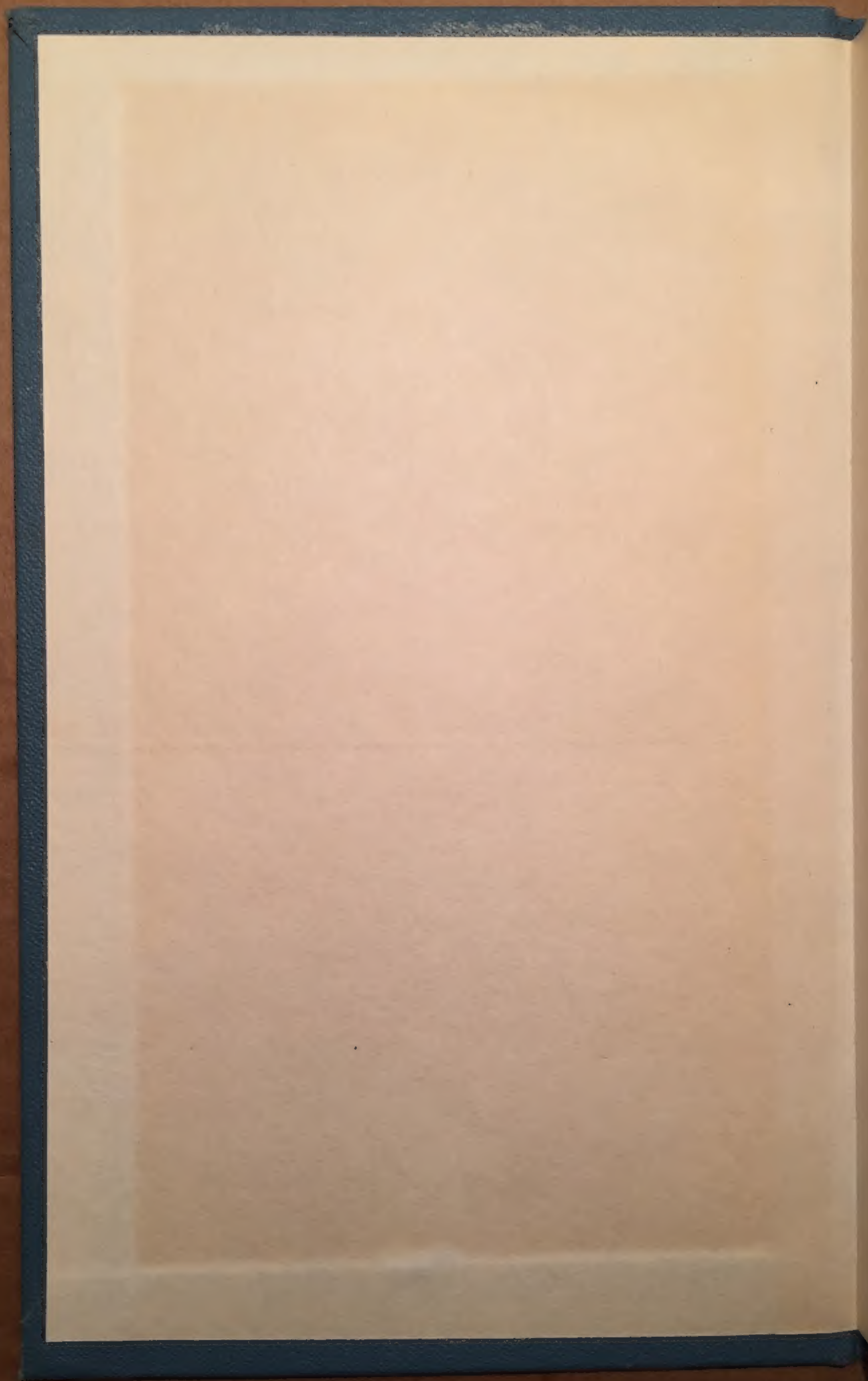


В. И. МЕТЕЛИЦА

СПРАВОЧНИК  
КАРДИОЛОГА

*по клинической  
фармакологии*











СП  
КАР

Вн



В.И. МЕТЕЛИЦА

# СПРАВОЧНИК КАРДИОЛОГА

*по клинической  
фармакологии*

Под редакцией  
академика *Е. И. Чазова*

*Второе издание, переработанное и дополненное*



МОСКВА  
«МЕДИЦИНА»  
1987



ББК 54.1

М 54

УДК 615.22.03.+616.1-085.22](035)

Рецензент *И. П. Замотаев*,  
профессор, зав. кафедрой терапии ЦОЛИУВ

**Метелица В. И.**

**М 54** Справочник кардиолога по клинической фармакологии /Под ред. Е. И. Чазова. 2-е изд., перераб. и доп.—М.: Медицина, 1987.—368 с. ил.

Во втором издании справочника систематизированы основные данные по клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Большое место уделено фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств. Представлен дифференцированный подход к выбору фармакотерапии при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, нарушениях ритма сердца, острой и хронической сердечной недостаточности, атеросклерозе. Описаны и систематизированы взаимодействие и побочное действие лекарственных средств, учтены изменения в номенклатуре кардиологических средств за время, прошедшее со времени момента первого издания (1980 г.). Книга предназначена для кардиологов, терапевтов, врачей скорой и неотложной помощи, студентов старших курсов медицинских вузов.

М  $\frac{4112010000 - 113}{039(01) - 87}$  160 — 87

ББК 54.1

© Издательство «Медицина». 1987



## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| Предисловие к первому изданию .....  | 3   |
| От автора .....  | 4   |
| Список сокращений .....  | 5   |
| Глава I. Основные понятия клинической фармакологии .....   | 6   |
| Глава II. Особенности оценки фармакодинамики сердечно-сосудистых лекарственных средств в клинике ..... | 12  |
| Глава III. Фармакокинетика сердечно-сосудистых лекарственных средств (основные сведения) .....         | 16  |
| Глава IV. Антиангинальные средства .....   | 35  |
| Лекарственные средства .....   | 35  |
| Вазодилататоры .....   | 35  |
| Антагонисты кальция .....  | 55  |
| $\beta$ -Адреноблокаторы .....   | 61  |
| Антиадренергические неконкурентные средства .....  | 74  |
| $\beta$ -Адреноактиваторы .....  | 76  |
| Препараты, увеличивающие переносимость миокардом гипоксии (антигипоксанты) .....                       | 77  |
| Анаболические средства .....   | 78  |
| Средства антибрадикининового действия .....  | 80  |
| Дифференцированный подход к назначению антиангинальных средств при ишемической болезни сердца .....    | 81  |
| Глава V. Антиаритмические лекарственные средства .....   | 95  |
| Лекарственные средства .....   | 95  |
| Электрофизиологические механизмы нарушений ритма сердца .....  | 95  |
| Классификация антиаритмических лекарственных средств .....   | 97  |
| Антиаритмические средства I группы .....   | 97  |
| Антиаритмические средства II группы .....  | 112 |
| Антиаритмические средства III группы .....   | 120 |
| Антиаритмические средства IV группы .....  | 121 |
| Антиаритмические средства V группы .....   | 124 |
| Дифференцированный подход к назначению антиаритмических средств .....                                  | 126 |
| Аритмогенный эффект антиаритмических препаратов .....  | 149 |
| Глава VI. Антиатеросклеротические лекарственные препараты .....  | 150 |
| Лекарственные средства .....   | 150 |
| Гиполипидемические средства .....  | 150 |
| Антиатеросклеротические средства другого механизма действия .....                                      | 159 |
| Дифференцированный подход к назначению антиатеросклеротических средств .....                           | 159 |



|  |     |
|--|-----|
| Глава VII. Гипотензивные лекарственные средства .....  | 161 |
| Лекарственные средства .....   | 161 |
| Антиадренергические средства .....   | 161 |
| Средства, воздействующие преимущественно на центральную симпатическую активность .....               | 161 |
| Ганглиоблокирующие средства .....  | 167 |
| Преимущественно постганглионарные адреноблокаторы ...  | 168 |
| $\alpha$ -Адреноблокаторы .....  | 171 |
| $\beta$ -Адреноблокаторы .....   | 174 |
| $\alpha$ - и $\beta$ -Адреноблокаторы .....  | 182 |
| Вазодилататоры .....   | 183 |
| Артериоларные вазодилататоры .....   | 183 |
| Артериоларные и венозные вазодилататоры .....  | 186 |
| Венозные вазодилататоры .....  | 189 |
| Антагонисты кальция .....  | 189 |
| Диуретики .....  | 190 |
| Препараты, влияющие на нейро-гуморальные механизмы, регулирующие кровяное давление .....             | 195 |
| Препараты сочетанного действия .....   | 198 |
| Другие гипотензивные средства .....  | 198 |
| Комбинированные препараты .....  | 200 |
| Дифференцированный подход к назначению лекарственных средств при артериальной гипертонии .....       | 201 |
| Глава VIII. Лекарственные средства при хронической недостаточности кровообращения .....              | 219 |
| Лекарственные средства .....   | 219 |
| Сердечные гликозиды .....  | 222 |
| Диуретики .....  | 235 |
| Вазодилататоры .....   | 248 |
| Негликозидные средства с положительным инотропным и вазодилатирующим эффектом .....                  | 250 |
| Ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II .....                            | 251 |
| Трофические и анаболические средства .....   | 251 |
| Другие средства .....  | 252 |
| Дифференцированное лечение хронической недостаточности кровообращения .....                          | 252 |
| Глава IX. Лекарственные средства при острой сердечно-сосудистой недостаточности .....                | 264 |
| Отек легких .....  | 264 |
| Лекарственные средства .....   | 265 |
| Снижение гидростатического давления в легочных сосудах и сокращение венозного притока к сердцу ..... | 265 |
| Уменьшение объема циркулирующей крови и дегидратация легких .....                                    | 267 |
| Уменьшение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран .....                                       | 268 |
| Усиление сократительной способности миокарда .....   | 268 |
| Устранение болевого синдрома и острых нарушений ритма .....  | 269 |
| Борьба с гипоксией, нарушениями кислотно-щелочного состояния .....                                   | 269 |
| Борьба с бронхоспазмом и улучшение альвеолярной вентиляции .....                                     | 269 |
| Дифференцированный подход к терапии отека легких .....   | 270 |
| Кардиогенный шок .....   | 271 |
| Лекарственные средства .....   | 272 |
| Мероприятия по улучшению гемодинамики .....  | 273 |
|  | 367 |



|   |     |
|---|-----|
| Последовательность лекарственных мероприятий при лечении кардиогенного шока .....             | 278 |
| Глава X. Антикоагулянты, антитромботические и антитромбоцитарные лекарственные средства ..... | 280 |
| Механизмы свертывания крови .....   | 280 |
| Антикоагулянты прямого и непрямого действия .....   | 283 |
| Тромболитические средства .....   | 287 |
| Антитромбоцитарные средства .....   | 292 |
| Глава XI. Взаимодействие кардиологических лекарственных средств .....                         | 295 |
| Глава XII. Принципы индивидуальной фармакотерапии кардиологических больных .....              | 311 |
| Глава XIII. Побочное действие кардиологических лекарственных средств .....                    | 317 |
| Глава XIV. Принципы профилактической фармакологии в кардиологии (общие положения) .....       | 343 |
| Приложение. Метод парных велоэргометров .....   | 348 |
| Указатель лекарственных средств .....   | 355 |
| Указатель заболеваний и синдромов .....   | 362 |

### Справочное издание

Владимир Исаакович Метелица

### СПРАВОЧНИК КАРДИОЛОГА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Под редакцией академика **Е. И. Чазова**

Зав. редакцией **А. Р. Ананьева**

Редактор **В. А. Райский**

Редактор издательства **Л. В. Левушкина**

Художественный редактор **С. М. Лымина**

Оформление художника **В. М. Полисского**

Технический редактор **А. М. Миронова**

Корректор **В. С. Смирнова**

ИБ 4210

Сдано в набор 14.05.86. Подписано к печати 25.11.86. Т-21528. Формат бумаги 84×108/32. Бумага тип № 2. Гарнитура «Таймс». Печать высокая. Усл. печ. л. 19,32. Усл. кр.-отт. 19,32. Уч.-изд. л. 26,18. Доп. тиража 100 000 экз. Заказ 1280. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Набрано в ордена Октябрьской Революции и ордена Трудового Красного Знамени МПО «Первая Образцовая типография имени А. А. Жданова» Союзполиграфпрома при Государственном Комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113054, Москва, Валовая, 28.

Отпечатано в Московской типографии № 11 Союзполиграфпрома при Государственном Комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Нагатинская, 1.



## ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Среди достижений современной медицины следует указать в первую очередь на разработку и внедрение в мировую медицинскую практику новых эффективных медикаментозных методов лечения. Новые лекарственные средства в корне изменили возможности лечения многих заболеваний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Сегодня в арсенале средств, используемых в кардиологии, насчитываются сотни наименований. Однако наряду с великим благом, которое приносят лекарства, все больше обнаруживается и вторая сторона их применения — побочные явления, лекарственные реакции. Они чаще связаны с отсутствием у врача четких представлений о механизмах действия того или иного препарата, оптимальных дозах в зависимости от особенностей течения болезни, о правильном сочетании лекарственных средств.

Приведенные в справочнике материалы позволят врачу-терапевту и кардиологу глубже понять особенности фармакодинамики, фармакокинетики, а также особенности применения в кардиологии основных лекарственных препаратов. В справочнике отражены данные, накопленные в мировой литературе с учетом достижений кардиологии, а также результаты исследований, проведенных во Всесоюзном кардиологическом научном центре (ВКНЦ) АМН СССР и в ведущих кардиологических клиниках страны.

В достаточном объеме представлены сведения о взаимодействии и побочном действии препаратов, применяемых в кардиологии.

Развитие кардиологической службы в стране, предусмотренное постановлением партии и правительства в 1977 г., ставит перед здравоохранением большие задачи по повышению эффективности лечебной и профилактической помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Предлагаемый справочник позволяет углубить знания практического врача в новой развивающейся области — клинической фармакологии, что, несомненно, будет способствовать повышению эффективности кардиологической службы в стране.

Академик Е. И. ЧАЗОВ



## ОТ АВТОРА

Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения» (1977) предусматривается развитие широкой кардиологической службы в нашей стране.

Значительная распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, а также огромное число лекарственных средств, применяемых при лечении больных, делают особенно актуальной проблему повышения эффективности лечения. Этого возможно добиться, если практический врач будет ознакомлен с современными данными по клинической фармакологии. Четкое представление о возможном фармакодинамическом эффекте, особенностях фармакокинетики препарата, о возможных побочных влияниях и взаимодействии лекарственных средств позволяет повысить не только эффективность, но и безопасность лечения.

В выборе наиболее эффективного лекарственного средства для оптимальной индивидуальной фармакотерапии должен помочь принцип дифференцированного подхода.

В справочник включены материалы, касающиеся наиболее важных положений клинической фармакологии. В нем приводятся современные данные отечественных и зарубежных авторов об основных и наиболее перспективных лекарственных средствах, применяемых в кардиологии, способах их применения. С учетом постоянного развития кардиологии и поисков новых подходов к лечению больных и профилактике заболеваний в справочнике использованы рекомендации, опубликованные за последние годы известными кардиологами, в частности работающими в ВКНЦ АМН СССР и в ведущих кардиологических клиниках страны.

Зарубежные препараты, которые представляют значительный интерес и широко обсуждаются в отечественной литературе, но преимущества которых перед известными средствами еще не доказаны, обозначены звездочкой (\*). Поскольку в настоящее время они не поступают в аптечную сеть страны, их нельзя назначать больным.

Наименования каждого лекарственного средства приведены, начиная с его непатентованного названия, за исключением тех препаратов, которые выпускаются в СССР под другими названиями. В последнем случае первым идет отечественное название, а за ним — непатентованное, выделенное шрифтом.

Кроме общепринятых сокращений, в справочнике применены два вида сокращений: 1) общие для всей книги специальные сокращения (см. с. 5) и 2) сокращения, используемые только в одном разделе.



За период, прошедший со времени выхода первого издания справочника, произошли большие изменения в номенклатуре кардиологических лекарственных средств, появились новые группы кардиологических препаратов, углубились представления кардиологов о фармакодинамических и фармакокинетических особенностях кардиологических средств. Как в нашей стране, так и за рубежом накоплен большой опыт, касающийся дифференцированного и индивидуального выбора препаратов, длительности их применения. Новые данные получены о побочном действии и взаимодействии кардиологических препаратов. Важное значение для сплошной диспансеризации населения приобретают наряду с клинической фармакологией вопросы длительной медикаментозной профилактики, что обусловило появление нового научного направления — профилактической фармакологии. Все это нашло отражение в исправленном и дополненном издании справочника.

Мы выражаем глубокую благодарность нашим читателям — врачам-терапевтам, кардиологам, фармакологам не только за многочисленные благожелательные отзывы, но и за полезные замечания и предложения, которые помогли в подготовке второго издания справочника.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|            |   |
|------------|---|
| АГ         | — артериальная гипертония (гипертензия)                           |
| АД         | — артериальное давление   |
| ГБ         | — гипертоническая болезнь   |
| ИБС        | — ишемическая болезнь сердца (синоним: коронарная болезнь сердца) |
| МАО        | — моноаминоксидаза  |
| ССЛС       | — сердечно-сосудистые лекарственные средства                      |
| ф-динамика | — фармакодинамика   |
| ф-кинетика | — фармакокинетика   |
| ХНК        | — хроническая недостаточность кровообращения                      |
| ЭКГ        | — электрокардиограмма   |
| в/в        | — внутривенное  |
| в/м        | — внутримышечное  |
| п/к        | — подкожное   |
| КД         | — кровяное давление   |
| ЦНС        | — центральная нервная система                                     |



# Глава I

## ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология<sup>1</sup> занимается изучением лекарственных средств, применяемых у человека. Части клинической фармакологии: фармакология (клиническая); контролируемые терапевтические исследования; контроль за последующим применением лекарств.

Функции клинического фармаколога: а) улучшение лечения больных путем разработки методов более безвредного и эффективного применения лекарств; б) накопление информации посредством научных исследований; в) передача накопленных знаний путем обучения и г) организация лабораторных и информационных служб, а также консультация по планированию исследований (ВОЗ, 1971).

Фармакология (клиническая) включает два раздела: фармакодинамику—изучение биологического и терапевтического действия лекарственных средств (см. главу II) и фармакокинетику—изучение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных средств (см. главу III).

Контролируемые терапевтические исследования определяют полезность лекарственного средства в лечении больных и их безопасность.

Контроль за последующим применением лекарств. Ввиду большого числа поступающих в аптеки новых лекарственных средств в ряде стран развивается система контроля за неблагоприятными реакциями на лекарственные средства после их внедрения в широкую практику. В СССР существует Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарственных средств Министерства здравоохранения СССР, который не реже 2 раз в год издает информационные письма. В них представлены в виде сводных таблиц и краткого анализа все зарегистрированные случаи побочного действия лекарств. Важными в таком контроле являются полнота, достоверность и унификация информации, получаемой из различных лечебных учреждений.

Используются два способа сбора данных о неблагоприятных реакциях в связи с применением препарата: 1) сообщения, поступающие от врачей и лечебных учреждений в центр контроля; 2) регистрация с помощью эпидемиологических методов. Эти способы могут быть дополнены данными патоморфологического исследования.

Фазы клинико-фармакологического исследования. Первоначально новое лекарственное средство проходит

<sup>1</sup> По определению ВОЗ (серия техн. докл. ВОЗ, 1971, № 446, с. 8), «Клиническая фармакология—наука, занимающаяся изучением лекарственных средств в применении к человеку».



достаточно сложную и подробную стадию доклинического изучения. Начинается она со скрининга на различных видах животных ряда новых синтезированных химических или растительных соединений на специфическую активность. Затем следует этап проверки на токсичность (острую и хроническую) также на нескольких видах животных. Препарат оценивают специально на канцерогенность, тератогенность, эмбриотоксичность и т. д. Новый препарат сравнивают экспериментально с уже известным. После этого решением Фармакологического комитета при Управлении по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения СССР препарат направляют в клиники для испытания на больных в несколько фаз (этапов).

**Клиническое испытание.** *Первая фаза* отвечает на вопрос, оказывает ли новое средство фармакологическое действие, которое может быть полезным в лечении больных. С этической точки зрения назначение первых доз нового химического соединения больным людям весьма ответственно. В СССР запрещены исследования новых препаратов на здоровых людях. Обычно начинают с малых доз, например  $1/32$  предлагаемой терапевтической дозы, затем дозу постепенно удваивают. Всегда должны быть готовы антидоты на случай неожиданного токсического или другого побочного действия. Тщательно следят за состоянием почек, печени и кроветворных органов, в частности после однократной дозы на протяжении, например, 48 ч. Первую фазу изучения проводят на 10—30 больных.

Реальный риск серьезных нежелательных реакций на первой фазе, по данным зарубежных исследований на добровольцах, — 3 на 1300 исследований (без летальных случаев).

*Вторая фаза* отвечает на вопрос, какова эффективность фармакологически активного средства в лечении больных. На этой фазе осуществляют ограниченное контролируемое терапевтическое исследование с использованием обязательно сравниваемых групп и желательно двойным слепым методом. В случае возникновения первых признаков ухудшения состояния больного немедленно вскрывают шифр и прекращают двойной слепой опыт. На второй фазе важно оценить как положительное, так и возможное отрицательное действие препарата.

*Третья фаза* отвечает на вопросы, определяется ли положительный эффект препарата на большом числе больных и в более длительный период лечения, какова токсичность препарата.

Проводящиеся в СССР клинические испытания новых препаратов включают вместе вторую и третью фазы. Большая проблема заключается в трудностях проведения комплексных клинико-фармакологических исследований одновременно на разных базах, в разных городах по однотипной методике с унифицированными критериями оценки результатов.

*Четвертая фаза* отвечает на вопросы, каковы возможные отдаленные результаты лечения, какова частота побочного действия при длительном, в основном амбулаторном, применении препарата. В отличие от первых трех фаз последнюю фазу исследования проводят после разрешения на клиническое применение препарата, т. е. после поступления его в аптеки. Эта фаза имеет принципиальное значение для выбора лекарственных



средств с целью медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

**Лекарственное название и лекарственная форма.** Лекарственное средство — любое вещество, которое, будучи введено в живой организм, изменяет его функцию или функции (ВОЗ, 1969). Такое определение умышленно шире, чем определение лекарств как средств, предназначенных всегда приносить пользу больному.

**Химическое название** — обычно во врачебной практике не употребляется. Оно используется в справочных изданиях, аннотациях к лекарствам и т. п.

**Классификационное (генеричное) имя** указывает на отношение лекарства к определенному классу соединений, например, тиазидное соединение, сердечный гликозид.

**Непатентованное название** используется в официальных фармакопеях разных стран. Например, пропранолол (но не индерал, обзидан), карбокромен (но не интенсан, интенкордин) и т. д.

**Патентованные названия** являются собственностью фирм, которые продают лекарства, хотя в ряде случаев могут и не производить сами эти лекарства. Например, патентованные названия пропранолола — индерал, обзидан, а карбокромена — интенсан, интенкордин.

Во всех случаях надо знать не только патентованное, но и непатентованное название, если оно существует. Иначе можно ошибочно назначить больному вместо лекарства, которое не помогло, его же, но под другим патентованным названием.

**Лекарственная форма** — форма, в которой лекарство назначают больному, например таблетка для подъязычного применения, таблетка внутрь, капсула, пластинка для аппликации на слизистую оболочку полости рта, мазь для аппликации на кожу, раствор для приема внутрь, инъекционный раствор, свечи, раствор для ингаляции и т. д.

Лекарственные формы могут быть обычной продолжительности действия и пролонгированного действия.

В лекарственных формах с контролируемым длительным высвобождением, применяемых внутрь, с этой целью используют, в частности, метод микрокапсулирования (например, сустак, нитронг, нитро-мак — препараты нитроглицерина пролонгированного действия). Новые лекарственные формы пролонгированного действия создаются путем присоединения их к полимерам (например, глазные пленки с различными лекарственными веществами). Существуют лекарственные вещества, связанные с полимерами ковалентной связью, т. е. общими парами электронов. При попадании в организм действие подобных лекарств осуществляется по двум вариантам: 1) ковалентная связь между макромолекулой полимера и молекулой лекарственного вещества расщепляется, после чего лекарство начинает оказывать лечебное действие; 2) ковалентная связь сохраняется, и лечебное действие оказывает лекарство, связанное с полимером ковалентной связью. Известны такого рода пролонгированные лекарственные формы, которые иногда называют «иммобилизованные лекарства», для ферментных лекарств, гормонов (инсулина), катехоламинов, пропранолола и др. Продление высвобождения



лекарств в организме достигают также путем применения оболочек, которые растворяются с разной скоростью, синтетических смол, специальных мазей, пластырей и т. д. Долгодействующие лекарственные формы могут вводиться инъекционно, как депо, откуда они благодаря медленной растворимости (даже в течение нескольких суток) поступают в системное кровообращение. Обычно такие депо-формы препаратов представляют собой лекарства в масле, желатине, синтетической среде и т. п. (например, анаболический стероидный препарат ретаболил).

Внутривенное (в/в) введение растворов лекарственного вещества можно проводить в форме болюса либо инфузии. Болюс (от греч. *bolos* — комок) — быстрое в/в введение раствора лекарственного вещества чаще всего из шприца в течение 3—6 мин. В редких случаях болюс вводят струйно за 1—2 с. Болюс обозначают количественно в миллиграммах лекарственного вещества либо в миллилитрах определенной концентрации раствора. Инфузия — главным образом в/в введение раствора лекарственного вещества с определенной скоростью, которая может изменяться в течение какого-то периода времени. Количественно ее обозначают мл/мин, мкг/мин, мкг/(кг·мин), либо менее точно — количеством капель в 1 мин. В отдельных случаях для быстрого обеспечения постоянной терапевтической концентрации лекарства в крови (например, лидокаина) применяют комбинированное введение: в/в вводят болюс и начинают либо поддерживающую в/в инфузию препарата, либо регулярное в/м введение через определенный интервал времени.

Биоусвояемость (биодоступность) — характеристика лекарственной формы, указывающая на скорость и величину поступления примененной дозы в системное кровообращение. Она выражается в абсолютных или относительных показателях по сравнению со стандартом, чья абсолютная биоусвояемость может быть известна либо неизвестна. Исследование относительной или сравнительной биоусвояемости также называют изучением биоэквивалентности.

Биоусвояемость лекарственного вещества зависит не только от физико-химических свойств лекарственной формы и, в частности, самого препарата, но и в значительной мере от физиологических факторов. При в/в введении лекарство поступает непосредственно и полностью в системное кровообращение, благодаря чему достигается мгновенная и полная биоусвояемость. Полученные данные о концентрации лекарства в крови при в/в введении могут служить стандартом для последующего изучения биоусвояемости того же лекарства, вводимого в лекарственной форме внутрь. При приеме внутрь лекарство должно сначала раствориться в желудочно-кишечном тракте, проникнуть через слизистую оболочку этого тракта в кровь мезентериальной системы, далее пройти через печень, и только затем оно достигает системного кровообращения и, наконец, того органа или системы — «мишени», где оказывает фармакологическое действие. Лекарство может разрушиться под воздействием ферментов в желудочно-кишечном тракте, а далее в печени, прежде чем достигнет системного кровообращения. В конечном итоге наблюдается неполная биоусвояемость примененного лекарства, обусловленная так называемым предсистемным метаболизмом в



стенке кишечника и в печени, т. е. «эффектом первого прохождения» лекарства. Поэтому под биоусвояемостью можно понимать, в частности, фракцию дозы, т. е. количество лекарства, высвобождающегося из введенной дозированной формы, которое достигает рецептора и вызывает биологический (фармакологический) эффект. На биоусвояемость лекарства, принятого внутрь, влияет прием пищи вследствие изменения абсорбции препарата из желудочно-кишечного тракта и изменения кровотока в печени, а следовательно, и метаболизма лекарства в ней.

Степень биоусвояемости лекарства, применяемого внутрь в твердой форме, можно в какой-то степени предсказать при изучении лекарственной формы *in vitro* по показателям скорости его растворения и (или) проницаемости через биологические мембраны. Однако наиболее достоверные и точные данные о биоусвояемости могут быть получены на живом организме в эксперименте, а затем в клинике по определению ф-кинетики лекарства (см. главу III).

Некоторые характеристики лекарств в связи с их биоусвояемостью. *Абсолютная биоусвояемость*— фракция или процент от принятой дозы лекарства в дозированной форме, которая достигает общей циркуляции в отсутствии «эффекта первого прохождения», либо скорость появления лекарства в системе кровообращения.

*Относительная биоусвояемость*— относительное количество принятого лекарства, которое достигает общего кровообращения, либо относительная скорость, с которой это достигается, когда то же самое лекарство применяется в опытах у одного и того же исследуемого в двух или более различных дозированных формах с целью сравнения их биоусвояемости.

*Химическая эквивалентность*— соответствие препарата по химическим и физическим свойствам государственному стандарту.

*Биологическая эквивалентность* означает, что достигаются схожие концентрации лекарства в крови и тканях.

*Терапевтическая эквивалентность* означает, что достигается одинаковый терапевтический результат в клинических исследованиях. Если лекарства химически эквивалентны, но биологически или терапевтически неэквивалентны, то говорят, что они отличаются по биоусвояемости.

Некоторые характеристики безопасности и эффективности лекарств. Терапевтический индекс указывает на границы безопасности или селективности действия лекарства, а именно на отношение нежелаемого эффекта к желаемому.

В опытах на животных терапевтический индекс (ТИ) определяют как отношение медианы летальной дозы (ЛД<sub>50</sub>) к медиане эффективной дозы (ЭД<sub>50</sub>) (рис. 1):

$$ТИ = \frac{ЛД_{50}}{ЭД_{50}}.$$

В клинике терапевтический индекс (ТИ) определяют как отношение медианы токсического эффекта дозы (ТЭ<sub>50</sub>) к медиане эффективной дозы (ЭД<sub>50</sub>):

$$ТИ = \frac{ТЭ_{50}}{ЭД_{50}}.$$



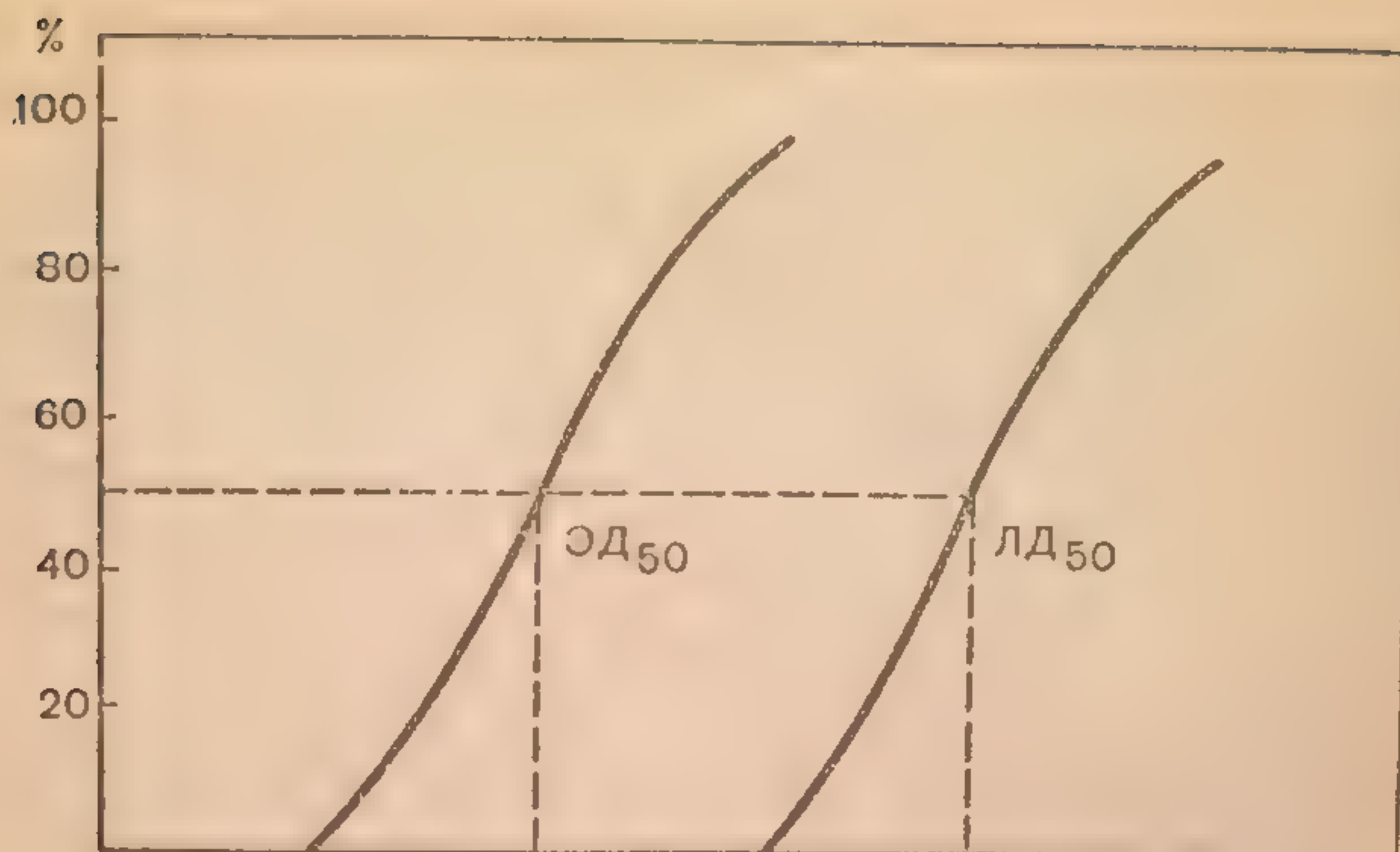


Рис. 1. Определение терапевтического индекса (ТИ):  $ТИ = \frac{ЛД_{50}}{ЭД_{50}}$ , где

$ЛД_{50}$  — медиана летальной дозы;  $ЭД_{50}$  — медиана терапевтической дозы. По оси абсцисс — доза лекарства. По оси ординат — процент реагирующих животных.

Одно лекарство может иметь несколько терапевтических индексов по отношению к ряду нежелательных эффектов.

**Гиперреактивность** — обычная реакция больного при необычайно низкой дозе лекарств.

**Гиперчувствительность** — повышенная реакция больного в ответ на обычную дозу лекарства.

**Гипореактивность** — обычный эффект лекарства при очень больших дозах.

**Толерантность** — гипореактивность, связанная с предшествующим приемом лекарства, т. е. «привыкание» больного к лекарству.

**Тахифилаксия** — толерантность, развивающаяся очень быстро после приема больным нескольких доз лекарства.

**Иммунность** — толерантность как результат образования антител.

**Идиосинкразия** — необычный эффект лекарства, качественно отличающийся от обычной реакции больных и не связанный с лекарственной аллергией.

**Лекарственная аллергия** — необычная нежелательная реакция больного на лекарство в результате предыдущей сенсibilизации его к лекарству с участием иммунологических механизмов. Нередко идиосинкразию и лекарственную аллергию не различают и рассматривают как синонимы.

**Кумуляция** — накопление лекарства в организме, в частности в крови, в результате того, что препарат с длительным полупериодом жизни (см. главу III), вводили относительно часто.

**Профилактическая фармакология** в кардиологии представляет собой новое направление в изучении лекарственных средств после экспериментальных и клинико-фармакологических исследований. Она занимается изучением длительного применения кардиологических препаратов с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.



## Глава II

# ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИНИКЕ

---

Фармакодинамика (ф-динамика) изучает биологическое и терапевтическое действие лекарственных средств.

Ф-динамика сердечно-сосудистых лекарственных средств (ССЛС) изучает специфическое (терапевтическое) действие лекарственных средств на сердечно-сосудистую систему, а также их неспецифическое действие.

Главные требования к клиническим методам оценки фармакодинамики лекарств. В связи с тем что фармакодинамические методы используют многократно у одного и того же больного как до, так и после введения лекарственного средства в течение длительного времени, врачу важно отобрать такие методы клинического и функционального исследования, которые обладают достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Под высокой чувствительностью метода понимают его способность выявлять большую часть истинно положительных ответов, т. е. тех отклонений от нормы, на которые пытаются воздействовать лекарственным средством. Например, метод велоэргометрии с регистрацией ЭКГ в отведении  $V_5$  обладает более высокой чувствительностью в плане выявления ишемических изменений миокарда, чем при применении любых иных отведений. Под высокой специфичностью понимают способность метода относительно редко давать ложноположительные результаты. Например, при велоэргометрии с использованием отведений по Нэбу можно при обследовании больных чаще получить изменения интервала  $S-T$  по ишемическому типу. Однако подобного рода изменения недостаточно специфичны, так как нередко выявляются и у здоровых людей, поэтому однопольные отведения по Вильсону следует признать более специфичными. При их регистрации во время велоэргометрии реже отмечаются ложноположительные изменения конечной части желудочного комплекса.

Воспроизводимость метода отображает стабильность характеристик, которые выявляют этим методом при повторных исследованиях в одинаковых условиях.

Фармакодинамические методы при их повторном применении должны быть безопасными для больного. Предпочтение отдают «некровавым» косвенным методам, однако иногда приходится прибегать и к прямым «кровавым» методам.

Необходимо стремиться к использованию стандартных методов и унифицированных критериев оценки, что повышает объективность информации и позволяет сопоставить



результаты, получаемые у одного и того же больного до и после лечения, а также данные разных исследователей.

При проведении фармакодинамических исследований все результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования в динамике до и после приема препарата вносятся на специальные карты наблюдения за каждым больным.

Методы оценки специфического действия кардиологических средств, т. е. действия их на сердечно-сосудистую систему. Специфическое действие ССЛС сначала определяют при одноразовом введении различными способами и при разных дозах. Обычно начинают с в/в введения малой или средней дозы, затем увеличивают дозу и переходят на сравнительное исследование приема препарата внутрь (если есть обе лекарственных формы); в/в введение позволяет быстрее получить однородные результаты. При приеме внутрь возможны существенные различия из-за разной биоусвояемости лекарства отдельными больными. Дальнейший этап — изучение ф-динамики препарата при повторных его введениях короткими курсами, а затем и длительно.

Для определения неспецифического действия кардиологических средств (на центральную нервную систему, печень, почки, легкие и кровь) наряду с обычным клиническим подходом используют соответствующие инструментально-лабораторные методы.

Взаимоотношение доза — эффект обычно не простое и может графически выражаться линейно, изогнутой вверх либо вниз кривой, сигмоидальной линией. Кривая доза — эффект применима к одному больному или отражает среднее взаимоотношение между дозой и эффектом лекарства. В последнем случае на ней можно отразить вариабельность для целой группы больных. Каждое лекарство обладает рядом свойств, в том числе желательных и нежелательных. Отношение доз лекарства, при которых вызывается нежелательный и желаемый эффект, называют терапевтическим индексом, или границей безопасности, или селективностью.

Механизмы действия лекарств. Большинство лекарств оказывает действие через ферменты, клеточные мембраны или другие специальные функциональные компоненты клетки. Именно после того как лекарство достигает клеточного уровня и вступает во взаимодействие с функциональными компонентами клетки, наступает собственно действие лекарства, возникает характерная для него серия биохимических и физиологических изменений (эффект лекарства).

Если действие лекарства связано с его химической структурой, то даже относительно малые изменения в молекуле могут привести к большим изменениям фармакологических свойств соединений. Вместе с тем соединения различного химического строения могут оказывать одинаковое фармакодинамическое действие.

Клеточная компонента, прямо вовлекаемая в начальное действие лекарств, называется рецептором. Химические группы, участвующие в связи лекарства с клеткой, называются рецепторными местами.

Вторичные рецепторы — белки плазмы и клеточные белки, ферменты, участвующие в биотрансформации и транспорте лекарства, которые связываются с лекарствами, но не



вызывают фармакологического действия. Их также называют молчаливыми рецепторами, или местами хранения.

**Агонисты**—лекарства, которые, соединяясь с рецепторами, вызывают фармакодинамический эффект. Такие лекарства взаимодействуют с рецепторами обратимо, и окончательный эффект пропорционален количеству занятых рецепторов.

**Антагонисты (блокаторы)**—лекарства, которые, взаимодействуя с рецепторами, тормозят действие агониста.

Когда торможение эффекта агониста может быть преодолено путем увеличения концентрации антагониста, последний называют *конкурентным (сорежновательным)*. Действие его на рецептор обратимо. *Неконкурентный (несорежновательный) антагонист* предотвращает действие агониста благодаря необратимой связи с рецептором. *Частичный агонист* действует на рецептор как агонист, но вызывает эффект меньше максимального (см. также главу IV).

**Факторы, количественно или качественно изменяющие эффект лекарств.** Особенности индивидуальной фармакокинетики лекарства см. главу III.

**Физиологические факторы.** *Возраст:* дети часто более чувствительны к вызываемым лекарствами изменениям в водном, электролитном и кислотно-щелочном обмене; пожилые больные могут необычно реагировать на лекарства из-за нарушения распределения, инактивации и выведения лекарства вследствие возрастных анатомических и физиологических изменений в организме, а также частых сопутствующих заболеваний.

*Пол:* женщины, особенно в период беременности, могут быть более чувствительны к лекарствам.

**Хронестезия или хронергия.** Хронестезия—это циркадианные изменения в чувствительности биологических систем организма к лекарствам. Различают собственно циркадианные изменения чувствительности человека к лекарствам—в течение суток; циркатригентанные—в течение месяца, цирканнуальные—в течение года. Хронергия—ритмические изменения в биосистемных эффектах и отсюда в эффективности лекарств. Учет хронергии позволяет выбрать время приема препаратов, когда их желаемый эффект будет оптимальным, а риск нежелательных явлений—минимальным (например, гормональные препараты). Хронофармакология ССЛС пока мало известна.

Эффективность лекарственных средств зависит также от времени их приема в связи с приемом и характером пищи, факторов внешней среды, генетических факторов, влияющих на биоусвояемость и эффективность лекарств, лекарственного взаимодействия при сочетанном приеме нескольких лекарств (см. также главу XI), сопутствующих патологических состояний организма, в частности заболеваний печени, почек, желудочно-кишечного тракта; чувствительности организма больного к лекарству (см. главу I) и, наконец, приверженности больного назначаемому врачом лечению, т. е. соблюдения им рекомендуемой дозировки и частоты приема лекарств.

**Синдром отмены и эффект последействия.** Синдром отмены—развитие отрицательного фармакодинамического действия при резкой отмене лекарства после курсового лечения в течение нескольких недель или месяцев. Например, при внезапной отмене



β-адреноблокатора пропранолола возможно обострение ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда; при резкой отмене клонидина (клофелина) у больных АГ повышается КД, причем в ряде случаев выше исходной АГ до лечения с рядом тяжелых субъективных ощущений.

Синдром последействия — развитие отрицательного фармакодинамического эффекта после первоначального положительного действия одной дозы препарата. Например, у ряда больных, у которых через 4 ч после приема 6,4 мг сустака наблюдается его положительное действие, в последующие 1—2 ч и более может развиваться прямо противоположный отрицательный эффект. Выявление у больного эффекта последействия обуславливает регулярное назначение препарата в течение суток с интервалом, не допускающим развитие этого феномена, например, в случае применения сустака — прием через каждые 4 ч по 6,4 мг либо назначение сустака однократно только перед значительной физической активностью, продолжающейся менее 4 ч. В обоих случаях можно таким образом избежать отрицательного эффекта последействия.



### Глава III

## ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ)

Фармакокинетика (ф-кинетика) — изучение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных средств. Проникая в организм любым путем, кроме внутривенного, лекарство проходит вначале фармацевтическую фазу, когда оно высвобождается из лекарственной формы. Активная субстанция растворяется и становится пригодной для абсорбции. Далее наступает фармакокинетическая фаза, которая включает абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию. В результате этого лекарство становится способным к фармакодинамическому действию.

Фармакокинетические исследования включают: изучение концентрации препарата, в том числе в свободном и связанном виде, а также его метаболитов в крови в зависимости от времени после приема лекарства; определение количества их в других биологических жидкостях, тканях и в экскрементах; изучение фармакологического ответа как основного препарата, так и его метаболитов; разработку соответствующих математических моделей для интерпретации этих данных. Анализ групповых и индивидуальных данных фармакокинетики препарата помогает врачу в выборе адекватной дозы и схемы применения лекарственной формы.

В общем виде основные факторы, влияющие на начало, продолжительность и интенсивность эффекта в связи с ф-кинетикой, представлены ниже.

**Абсорбция** — процесс поступления вещества из места введения в системное кровообращение. Далее лекарство должно пройти через несколько мембран, прежде чем достигнет своего рецептора. Клеточные мембраны содержат липопротеиды, и через них лекарство проникает путем диффузии, фильтрации или активным транспортом.

**Диффузия** — пассивное прохождение молекул лекарства путем пенетрации через водяные каналы в мембране либо путем растворения в мембране. Диффузией абсорбируются неионизированные неполярные растворяющиеся в липидах соединения и полярные (т. е. представляющие собой электрический диполь) растворимые в воде соединения, которые, однако, способны также к достаточной растворимости в липидах. Ионизация лекарства зависит от pH среды. Неионизированные лекарства в отличие от ионизированных растворимы в липидах и способны к диффузии через клеточные мембраны.

Большинство лекарств — слабые органические кислоты и основания. Они ионизируются в водных растворах до определенной степени в зависимости от pH среды. Границы pH в желудочно-кишечном тракте: в желудке 1,0, в верхнем отделе



кишечника  $\sim 6,8$ , в нижнем отделе тонкой кишки  $\sim 7,6$ . В крови рН поддерживается в границах  $7,4 \pm 0,04$ , в моче колеблется от 4,6 до 8,2. Пропорция ионизированной и неионизированной части лекарств зависит не только от рН среды, но главным образом от константы диссоциации (ионизации) лекарства ( $K_a$ ). Обычно эту константу выражают в виде отрицательного логарифма  $K_a$ , т. е.  $pK_a$  (подобно тому как рН является отрицательным логарифмом  $H^+$  — концентраций ионов водорода). Диффузия — наиболее важный механизм абсорбции лекарств.

Фильтрация — проникновение лекарства через поры в клеточной мембране в результате гидростатического или осмотического градиента по обе стороны мембраны. Таким образом происходит абсорбция многих растворимых в воде полярных и неполярных лекарственных частиц. Диаметр пор в клеточных мембранах колеблется от 4 нм (эндотелий капилляров) до 0,4 нм (эпителий кишечника, мембраны эритроцитов). Отсюда малое практическое значение этого механизма в абсорбции лекарства, но он играет важную роль в прохождении через почечные гломерулы.

Активный транспорт — в отличие от диффузии — прохождение лекарства благодаря активному потреблению энергии. Это связано с тем, что лекарство проходит против химического или электрохимического градиента с помощью переносчиков (компонентов мембраны), которые образуют с ним комплексы. Активный транспорт благодаря переносчикам лекарств является селективным и насыщающим. Это значит, что для каждого лекарства образуется при активном транспорте свой специфический комплекс, который способствует проникновению в клетку лекарства до полного ее насыщения, даже если вне клетки концентрация лекарства относительно невысокая.

Факторы, влияющие на абсорбцию. Если скорость прохождения лекарства посредством пассивной диффузии пропорциональна количеству остающегося в желудочно-кишечном тракте лекарства, то говорят о *кинетике первого порядка*. Если скорость прохождения лекарства постоянна и независима от концентрации лекарства в желудочно-кишечном тракте, то говорят о *кинетике нулевого порядка*.

Абсорбция многих лекарств из желудка, кишечника при внутримышечном, подкожном и ректальном введении, почечная экскреция подчиняются кинетике первого порядка, при этом следует учесть, что период полувыведения, т. е. время, за которое концентрация уменьшается наполовину, является независимым от концентрации лекарства.

Абсорбция лекарств в желудочно-кишечном тракте задерживается, если таблетки покрыты оболочкой, растворимой только в кишечнике, а также при наличии факторов, задерживающих опорожнение желудка. Абсорбция лекарств зависит от его растворимости (быстрее абсорбируются лекарства в виде водных растворов, медленнее — в масляных растворах и твердые), от поверхности абсорбции и способа введения лекарств.

Абсорбция и способ введения. Внутривенный (редко внутриартериальный): при нарушенной абсорбции таким способом достигается немедленный эффект. Позволяет дозировать поступление лекарства, облегчает введение больших объемов и



раздражающих веществ (если они растворены), однако увеличен риск побочных реакций. Вводить следует, как правило, медленно. Способ непригоден для масляных и нерастворимых лекарств.

**Подкожный:** абсорбция быстрая из водных растворов и медленная из некоторых специальных препаратов, в основном масляных растворов. Помимо водных и масляных растворов, некоторые препараты вводят подкожно в виде нерастворимых суспензий или путем имплантации твердых таблеток. Однако подкожно нельзя вводить большие объемы лекарств, а также раздражающие вещества.

**Внутримышечный:** абсорбция происходит почти так же, как при подкожном введении; пригоден для умеренных объемов масляных растворов и некоторых раздражающих веществ.

**Прием внутрь:** абсорбция варьирует в зависимости от многих факторов (см. выше). Это наиболее удобный, относительно безопасный и экономичный способ, однако требуется активное участие больного. Абсорбция бывает нестабильной и неполной, если лекарство плохо растворимо и медленно абсорбируется. Абсорбция зависит также от времени прохождения через желудок и кишечник. Существуют таблетки пролонгированного действия в основном вследствие медленной их растворимости и абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Сопутствующий прием пищи также может влиять на растворимость и абсорбцию лекарств, повышая биодоступность таких препаратов, как пропранолол, метопролол, гидралазин, фенитоин и спиронолактон. Абсорбция дигоксина, фуросемида и ацетилсалициловой кислоты в присутствии пищи может задержаться. Прием пищи влияет также на «эффект первого прохождения» лекарства через печень и на скорость элиминации лекарства. Например, богатая белком пища повышает, а богатая углеводами понижает скорость элиминации теофиллина.

**Сублингвальный:** абсорбция через слизистую оболочку рта быстрая и концентрация лекарства в крови при этом выше, чем при приеме внутрь, из-за того что большая часть его не проходит через печень, где в случае перорального приема оно может метаболизироваться, не разрушается секретами желудочно-кишечного тракта и не связывается составом пищи. Однако таким способом нельзя принимать лекарства неприятного вкуса или раздражающие слизистую оболочку. Под язык, кроме нитроглицерина, в принципе можно вводить морфин, атропин, стрихнин, строфантин и, возможно, инсулин, стероидные препараты, гепарин и ферменты.

**Аппликация на слизистую оболочку полости рта** отличается от сублингвального приема тем, что лекарственную форму, например полимерную пленку-носитель с нитроглицерином, наклеивают на участок десны. Положительные стороны способа, а также его ограничения подобны тем же, что при сублингвальном введении. Этот способ может быть использован при приеме пролонгированных лекарственных форм, например, нитроглицерина, а также, возможно, как замена парентерального введения некоторых лекарств.

**Ректальный способ** введения лекарств применяют у больных со рвотой, в бессознательном состоянии, при застойных явлениях в области желудочно-кишечного тракта, в печени. После



абсорбции лекарство поступает в системное кровообращение, минуя печень. Однако абсорбция часто нерегулярная и неполная; многие лекарства раздражают слизистую оболочку прямой кишки.

**Накожное введение.** Через неповрежденную кожу способно проникать небольшое число лекарств. Абсорбция при таком способе пропорциональна растворимости лекарств в липидах, так как эпидермис представляет собой липонный барьер. Абсорбция может быть увеличена при нанесении на кожу суспензии лекарства в масле и при стягивающей одежде в области аппликации. В последнее время вызывает интерес применение нитроглицерина в форме мази, пластырей.

**Распределение.** После того как лекарство абсорбировалось в организм или было введено внутривенно (внутриартериально), оно должно распределиться по организму, в частности в интерстициальной, клеточной и межклеточной жидкостях. Скорость, величина и характер начального распределения зависят от физико-химических свойств лекарства, работы сердца и регионарного кровотока. Первый барьер для лекарства — стенка капилляра, представляющая собой липидную мембрану. Растворимые в липидах лекарства проникают через нее путем диффузии, нерастворимые в липидах — путем фильтрации через поры мембраны. Очень быстро лекарства проникают в сердце, мозг, печень, почки и другие хорошо перфузируемые ткани, медленнее — в мышцы и совсем медленно — в жир. Лекарства могут накапливаться в тканях в более высокой концентрации, чем в плазме, благодаря градиенту pH, связыванию, активному транспорту, растворимости в жире. Такие ткани служат резервуаром для продолжения эффективного действия лекарства. Организм может рассматриваться как группа компартментов (камер, отделений), различающихся по их доступности лекарству: плазма крови — центральный, различные ткани — периферические компартменты.

Основными факторами, определяющими неравномерное распределение лекарства в теле, являются связывание с белком плазмы, с различными компонентами тканей, с жировой тканью, а также гематоэнцефалический барьер.

**Связывание лекарства с белком плазмы,** во-первых, создает более высокую концентрацию лекарства в крови, чем во внеклеточной жидкости; во-вторых, образует депо лекарства, так как часть лекарства, связанная с белком, находится в динамическом равновесии со свободной частью: по мере метаболизма и экскреции не связанного с белком лекарства дополнительное его количество освобождается от связи с белком, так как это связь слабая; в-третьих, увеличивает период полувыведения лекарства, так как связанное с белком лекарство неспособно к фильтрации через почечные гломерулы и не подвергается биотрансформации (метаболизму). Связанное с белком лекарство фармакологически неактивно, пока оно не перейдет в свободную фракцию. Из белков с лекарством связывается главным образом альбумин, хотя с некоторыми гормональными и другими лекарствами может связываться глобулин. Высокое сродство к связи с отдельными лекарствами, представляющими собой основания, по-видимому, имеют  $\beta$ -липопротеиды ( $\beta$ -ЛП).



Способность белков связываться с лекарствами ограничена, и при насыщении этих связей дальнейшее поступление лекарства может привести к токсическим явлениям.

Выраженное уменьшение способности белков плазмы связывать лекарство имеет место при уремии, гипоальбуминемии ( $<30$  г/л), гипербилирубинемии и печеночной недостаточности.

Связывание дигоксина в меньшей степени, чем дигитоксина зависит от концентрации сывороточного альбумина. Связывание препаратов с белком может возрасти, например, пропранолола и окспренолола, при остром воспалении, в начальной стадии инфекционного заболевания, при увеличении СОЭ (более 20 мм/ч).

Определенное значение имеет связывание некоторых лекарств (верапамила, хинидина, лидокаина и др.) с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином (АКГ). Отмечаемое повышение уровня АКГ в крови при остром инфаркте миокарда приводит при в/в инфузии указанных препаратов к кумуляции их в связанном состоянии, при этом концентрация свободной фракции препарата остается относительно стабильной. Однако при циррозе печени концентрация АКГ снижена, что приводит к уменьшению связывания, например, пропранолола.

Связывание лекарства с белком могут тормозить свободные жирные кислоты, в частности, пальмитиновая кислота — в большей степени, чем олеиновая (две основные свободные жирные кислоты в плазме). Некоторые лекарства способны при совместном введении влиять на связывание с белком.

Для определения соотношения связанного с белком и свободного лекарства следует брать кровь в обычные стеклянные, но не вакуумные пробирки, так как липофильные лекарства отчасти теряют в них способность быть в связанном состоянии с белком и переходят в свободную форму в большей пропорции, чем это на самом деле имеет место в крови больного.

Показано, что концентрация лекарства в слюне приближается к концентрации той фракции лекарства в крови, которая не связана с белком. В случаях хорошей корреляции и при точном определении содержания лекарств в плазме и слюне можно установить концентрацию связанного с белком лекарства, которая равна концентрации лекарства в плазме минус концентрация его в слюне. Однако чаще всего определение концентрации лекарства в слюне неточное, так как эта биологическая жидкость представляет собой сложную и непостоянную смесь секрета от различных желез ротовой полости, обладающих различной способностью выделять лекарства.

**Связывание лекарства с тканью.** Лекарство может связываться с белками тканей, кислыми мукополисахаридами и нуклеиновыми кислотами.

Отдельные лекарственные вещества могут селективно связываться с некоторыми тканями, например дигоксин и дигитоксин — с тканью сердца, печени, почек. Это приводит к более высокой концентрации лекарства в указанных органах.

**Накопление в жировой ткани** встречается при приеме липофильных лекарств. Однако жир относительно бедно снабжа-



ется кровью: лекарство из него перераспределяется в мышечную ткань.

Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению в центральную нервную систему и цереброспинальную жидкость большинства лекарств даже при в/в введении.

Из других факторов, влияющих на распределение лекарств, следует отметить форменные элементы крови, в частности эритроциты. С увеличением дозы некоторых лекарств может возрастать их сродство к эритроцитам, по-видимому, в зависимости также и от возраста больного. Лекарство либо связывается с мембраной эритроцита, либо проникает внутрь его. Это важно учитывать, так как лишь свободная часть лекарства, находящаяся в плазме, является фармакологически активной.

**Метаболизм.** Большинство лекарств, будучи растворимыми в липидах и являясь слабыми органическими кислотами либо основаниями, неспособны элиминировать (выводиться) из организма. Например, при экскреции через почки после фильтрации в почечных клубочках они снова реабсорбируются клетками почечных канальцев. Метаболиты лекарств хуже растворимы в липидах и более растворимы в воде, менее ионизированы при физиологических значениях рН. Они менее способны к связыванию с белками плазмы и тканей, к фильтрации через клеточные мембраны, в меньшем количестве накапливаются в жировой ткани.

Следовательно, метаболические превращения лекарств в большинстве случаев абсолютно необходимы. Основная часть метаболических превращений происходит в печени, при этом лекарство превращается в фармакологически неактивные или активные метаболиты. Некоторые лекарственные вещества на самом деле являются всего лишь «пролекарствами», т. е. фармакологически неактивны (молсидомин, эналаприл). Только после абсорбции из желудочно-кишечного тракта и метаболических превращений в печени из них образуются фармакологически активные химические соединения. Метаболизм лекарств осуществляется в основном с участием ферментов в микросомах печени, в меньшей степени — ферментами крови и клеток в других частях тела.

Основные виды химических изменений лекарств — несинтетический и синтетический. При несинтетических превращениях молекулы лекарства изменяются путем окисления (в основном в микросомах), восстановления, гидролиза. В результате может изменяться исходная фармакологическая активность лекарства в сторону уменьшения, увеличения или полной потери активности. При синтетическом виде химических изменений молекулы лекарства соединяются с другими веществами, в частности с глюкуроновой кислотой, уксусной кислотой (ацетилирование), серной кислотой (с образованием эфиров), глицином, аденозилметнином.

Микросомальные ферменты, метаболизирующие лекарства, представляют собой оксидазы и монооксидазы смешанной функции, т. е. такие, которые могут принимать участие в различных реакциях.

Индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, может осуществляться пищей, в частности составом жира, приемом



кофе, чая, алкоголя, курением, а также некоторыми лекарствами, принимаемыми больным одновременно. Например, установлено, что некоторые сосудорасширяющие лекарства теряют часть активности после приема чая, кофе, длительного употребления алкоголя (непостоянно), так как метаболизм их в организме при этом возрастает. Курение может также ускорить метаболизм препарата и уменьшить период полувыведения, например, теофиллина и ряда других средств. Малобелковая пища, напротив, задерживает метаболизм ряда лекарств.

Длительный прием одного и того же лекарства иногда также приводит к индукции метаболизирующих его ферментов. В результате метаболизм лекарства может возрасти в 2—4 раза.

Некоторые лекарства, например фенobarбитал, являются сильным стимулятором ферментов, участвующих в метаболизме ряда лекарств. Вследствие этого при одновременном приеме фенobarбитала и сурика (нитронга или других препаратов нитроглицерина) большая часть нитроглицерина при первом прохождении через печень будет метаболизирована. Повышают активность микросомальных ферментов печени также резерпин, дибазол и некоторые другие препараты. Напротив, некоторые лекарства могут тормозить активность метаболизирующих ферментов печени.

Кинетика метаболизма лекарств осуществляется с помощью ферментов.

При кинетике первого порядка скорость метаболизма лекарства прямо пропорциональна его концентрации в крови или плазме. Это может иметь место в том случае, когда небольшая часть метаболизирующих ферментов вовлечена в процесс. Если же все ферменты вовлечены в метаболизм лекарственного вещества в связи с очень большой его дозой, скорость метаболизма становится максимальной и постоянной. Тогда имеет место кинетика нулевого порядка, и скорость метаболизма не зависит ни от концентрации в крови (плазме), ни от дозы лекарства. По мере падения концентрации лекарства в крови кинетика его метаболизма в определенной точке начинает постепенно изменяться от процесса нулевого порядка к кинетике первого порядка.

Биотрансформация лекарств не микросомальными ферментами характерна для небольшого числа лекарств и происходит в печени, плазме и других тканях, в том числе в стенке желудочно-кишечного тракта. Она состоит в конъюгации с уксусной кислотой, глицином, глутатионом, сульфатом, O-, S- и N-метилировании аминов и фенолов, образовании рибонуклеозидов и их фосфорных эфиров (рибонуклеотидов), а также в гидролизе, окислении и восстановлении лекарств.

**Фармакогенетика.** Отклонения от нормы в реакции на лекарства, обусловленные генетическими механизмами, связаны с отклонениями в расположении рецепторов, нарушениями метаболизма лекарств и врожденными анатомическими изменениями. Их надо отличать от влияния условий внешней среды на фармакокинетику, в частности на метаболизм лекарств. Известен ряд генетических отклонений, имеющих отношение к метаболизму лекарств. Акаталазия (отсутствие фермента каталазы) встречается в основном в Японии (до 1% населения в



отдельных районах), Швейцарии; она ведет к нарушению метаболизма перекиси водорода и проявляется в виде воспаления и даже гангрены слизистой оболочки десен. Медленная инактивация изониазида отмечена у 50% населения США и вызывает нарушение метаболизма гидралазина, новокаинамида и др. Недостаточная способность к парагидроксилированию лекарств вследствие нарушения функции оксидаз в микросомах печени наблюдается крайне редко; эта генетическая особенность приводит к нарушению метаболизма дифенилгидантоина (дифенина) и появлению токсических признаков при приеме препарата. Крайне редко встречается также повышенная чувствительность к дикумарину вследствие нарушенной функции оксидазы в микросомах печени, участвующей в гидроксилировании этого препарата. Из других генетически обусловленных нарушений метаболизма лекарств следует отметить повышенную чувствительность к миорелаксанту суксаметонию (дитилину) вследствие наличия атипичной псевдохоллинэстеразы; метгемоглобинемию, вызванную феноacetинном, в результате нарушенной функции оксидаз в микросомах печени, ответственных за дитилирование препарата; дефицит глюкозо-6-фосфата в эритроцитах, приводящий к гемолитическим реакциям при введении некоторых лекарств, и т. д.

**Экскреция лекарств.** Лекарства выводятся из организма либо в неизмененном виде, либо в форме метаболитов. Как правило, более полярные соединения, т. е. растворимые в воде и ионизированные, экскретируются неизмененными. Менее полярные лекарства, растворимые в липидах и мало растворимые в воде, предварительно метаболизируются, становясь более полярными и менее растворимыми в липидах. Наиболее важный путь экскреции лекарств — с мочой. Следует иметь в виду и такие пути экскреции, как выделение с желчью, выдыхаемым воздухом, слюной, потом, молоком, слезным и кишечным секретом.

Почечная экскреция зависит от величины связывания лекарства с белком плазмы, скорости фильтрации в клубочках, величины обратной диффузии лекарства из фильтрата (зависит от pH мочи), активной реабсорбции и секреции в почечных канальцах. Хотя через почки в 1 мин проходит 125 мл безбелкового фильтрата, только 1—2 мл фильтрата выделяется окончательно в виде мочи. В этом концентрированном фильтрате может содержаться большое количество лекарств, способных повреждать канальцы. Скорость экскреции лекарства с почками можно выразить формулой:

$$Э = K_p \cdot K_{цпл},$$

где  $Э$  — скорость экскреции;  $K_p$  — почечный клиренс;  $K_{цпл}$  — концентрация в плазме.

Здесь почечный клиренс лекарства — объем плазмы, который полностью очищается от лекарства почками в единицу времени; он не может превышать почечный кровоток (плазмы) и при их равенстве выражается 1. Если почечный клиренс лекарства постоянен (константа), то скорость экскреции лекарства прямо пропорциональна его концентрации в плазме.

Зависимость почечного клиренса лекарства от pH мочи подчиняется следующему правилу. У лекарств, обладающих свойствами оснований, клиренс тем выше, чем более кислая



моча: у лекарств, обладающих свойствами кислот, взаимоотношение обратное. Знание физико-химических свойств лекарства (его константа диссоциации, растворимость в липидах и удельный вес почечного клиренса в экскреции лекарств) в целом может позволить врачу сознательно изменять почечную функцию, повышая или понижая экскрецию лекарства. При заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением их функции, лекарства и его метаболиты могут накапливаться в крови, вызывая токсические явления.

Экскреция с желчью свойственна полярным веществам, т. е. растворимым в воде, и тем, молекулярная масса которых превышает 300 (например, многие гормоны, антидепрессанты, эритромицин). Многие лекарства и их метаболиты, попадая с желчью в желудочно-кишечный тракт, затем реабсорбируются и только позже выделяются с мочой. Это приводит к более длительному поддержанию концентрации лекарства в крови. Следует учесть также, что лекарство может попасть с желчью в желчный пузырь и задержаться в нем. Часть лекарства, выделившегося с желчью и не подвергшегося реабсорбции, экскретируется с калом. Это обычно лекарства, ионизирующиеся при pH кишечника и нерастворимые в липидах.

Экскреция со слюной в количественном отношении не имеет существенного значения. Таким путем экскретируются неионизированные растворимые в липидах лекарства путем диффузии через эпителиальные клетки желез в зависимости от pH. Лекарства, экскретируемые со слюной, попадают в рот и обычно заглатываются. Далее судьба такая же, как лекарств, принятых внутрь. Слюна представляет собой смесь секретов околоушных, подчелюстных, подъязычной и других малых желез, несколько различающихся по составу белков. В отдельных случаях установлена корреляция между концентрацией не связанного с белком лекарства в крови и концентрацией лекарства в слюне. Однако, например, при быстром в/в введении новокаинамида его концентрация в слюне вначале выше, чем в плазме, а затем постепенно меняется. Измерение концентрации лекарства в смешанной слюне обычно не отражает концентрацию его в плазме крови. В этом отношении для некоторых лекарств (например, ртутных) более пригодно определение концентрации их в секрете околоушных желез, который, однако, трудно отдельно собрать.

Другие пути экскреции лекарств имеют относительно малое значение и здесь не рассматриваются.

Концентрация лекарства в плазме и фармакологический эффект. Лекарства распределяются с кровью по различным отделам (фармакокинетическим компартментам, камерам) организма. Концентрация лекарства в плазме находится в связи с концентрацией его в других компартментах и часто коррелирует с его фармакологическим действием на специфический орган или системы. Измерение концентрации лекарства в плазме приобретает в этой связи большое значение для выбора индивидуальной дозы больному и для контроля за поддерживающей терапией, особенно когда лечение проводят дозами, близкими к токсическим.

Определение концентрации лекарства в плазме крови много-



кратно после введения лекарственной формы и дальнейшие расчеты по соответствующим формулам кинетических моделей лежат в основе фармакокинетического изучения лекарств.

Целями фармакокинетического изучения лекарства по данным повторных определений концентрации его в различные сроки после приема лекарства являются:

— определение закономерностей всасывания, распределения и выведения лекарства при разных способах введения на основе соответствующей кинетической модели;

— сравнительное изучение биологической усвояемости лекарственной формы в сравнении со стандартным раствором для внутривенного введения либо со сравниваемым другим препаратом;

— установление диапазона минимального терапевтического и токсического уровня его в плазме по данным комплексного фармакокинетического и фармакодинамического исследований;

— выявление зависимости фармакокинетических параметров от состояния функций сердца, почек и печени, pH мочи и т. д.;

— разработка рекомендаций по рациональной индивидуальной дозировке лекарства на основании изучения его ф-кинетики у больного.

**Основные фармакокинетические параметры.** Кажущийся объем распределения ( $V_d$  или  $V$ ) — характеристика распределения лекарства, исходящая из весьма условного предположения, что организм представляет собой единый и гомогенный компартмент. По однокамерной фармакокинетической модели распределение лекарства происходит быстро относительно его абсорбции и экскреции. В результате быстро наступает стационарное состояние, т. е. устойчивое динамическое равновесие между поступлением препарата в кровь и его выходом из крови. Показатель выражается следующим образом:

$$V_d = \frac{X}{C},$$

где  $V_d$  — кажущийся объем распределения;  $X$  — общее количество лекарства в организме;  $C$  — концентрация лекарства в плазме крови.

Следовательно, этот показатель представляет собой коэффициент пропорциональности, связывающий общее содержание препарата в организме и его концентрацию в крови. Гипотетический препарат, не проникающий в органы и ткани, имел бы  $V_d$ , равный объему плазмы. Однако все препараты в различной степени проникают в ткани организма. Особенно велика проницаемость высоколипофильных соединений, при этом их концентрация в органах и тканях может в несколько раз превышать концентрацию их в крови. Чем больше  $V_d$ , тем в большей степени препарат проникает в органы и ткани, тем больше вероятность его кумуляции в них, в частности, и на рецепторах клетки. Показатель  $V_d$  измеряют в литрах и миллилитрах (точнее — л/кг, мл/кг).

Начальный объем распределения характеризует проникновение препарата в интенсивно перфузируемые органы.

Стационарный объем распределения отвечает распределению как в интенсивно перфузируемые, так и в периферические ткани.



Экспоненциальный характер кривой концентрации лекарства (кинетика первого порядка) указывает на то, что постоянная фракция лекарства, т. е. один и тот же процент от количества лекарства, содержащегося в крови в данный момент, элиминирует из крови за единицу времени. Это имеет место при введении большинства лекарств, так как их концентрация обычно не достигает уровня насыщения, т. е. предела возможностей элиминации лекарства из крови. Экспоненциальная кривая выражается функцией  $y = e^x$ , где  $e$  — основание натурального логарифма, численно равное 2,71828... При положительном значении  $x$  кривая повышается и кривизна ее возрастает. При отрицательном значении  $x$  кривая снижается, причем кривизна ее постепенно уменьшается. Примером снижающейся экспоненциальной кривой является кривая концентрации лидокаина после внутривенного введения. Она имеет две фазы — быстро и медленно понижающиеся части кривой (см. рис. 3). В исключительных случаях, когда уровень концентрации препарата в крови достигает предела насыщения, может иметь место кинетика нулевого порядка, т. е. за единицу времени элиминирует постоянное количество лекарства, присутствующего в крови, а не процент от его содержания.

Константа скорости ( $k$ ) экспоненциального процесса отражает постоянство частичных изменений в концентрации лекарства за единицу времени;  $k$  выражается в единицах, обратных времени:  $t^{-1}$ , т. е.  $\text{мин}^{-1}$ ,  $\text{ч}^{-1}$ .

Период полувыведения лекарства из плазмы ( $t_{1/2}$ ) — время, за которое концентрация лекарства в плазме уменьшается наполовину от ее начальной величины. Следовательно, этот показатель характеризует скорость убывания концентрации препарата в крови после достижения максимума (при внесосудистом введении), и его можно определить по наклону прямой, отображающей зависимость логарифма концентрации препарата в крови от времени. Он выражается в единицах времени. Оба показателя —  $k$  и  $t_{1/2}$  — независимы от концентрации лекарства. Между собой они связаны следующим образом:

$$k \cdot t_{1/2} = 0,693.$$

Следует отличать период полувыведения лекарства из плазмы от полупериода биологического эффекта лекарства (время, за которое фармакологический эффект лекарства и его возможных активных метаболитов уменьшается наполовину) и полупериода биологической жизни, или элиминации (время, за которое общее количество лекарства в организме после достижения стационарного состояния уменьшается наполовину).

Общий клиренс лекарства в организме ( $Cl$ ) — производное кажущегося объема распределения ( $V_d$ ) и константы скорости элиминации ( $k_d$ ). Он характеризует меру способности организма к элиминации препарата. Этот показатель отображает объем плазмы, который очищается от лекарства за единицу времени ( $\text{л/мин}$  или  $\text{мл/мин}$ ). Клиренс лекарства из организма ( $k_d \cdot V_d$ ) представляет собой приблизительно сумму клиренса вследствие метаболизма лекарства ( $k_m \cdot V_d$ ) и почечного клиренса ( $k_e \cdot V_d$ ), т. е. его можно выразить следующим образом:

$$k_d \cdot V_d = k_m \cdot V_d + k_e \cdot V_d.$$



Рис. 2. Схема (А и Б) в По оси абсцисс — единица; сплошная —

Следов  
сит от кре  
Все эти по  
дозировки л  
можно опре  
прямой мет  
общей площ  
период вре  
введенной д  
Клиренс  
отношением  
ция препарат  
найти при  
соотношен  
от двух фа  
та и степе  
дозы в пр  
после прие  
На рис.  
отражающе  
ведения лек  
по полулог  
равный 1 ч.  
Степень  
та), дости  
препарата в  
та, а такж  
при перво  
Длущко  
многих кар



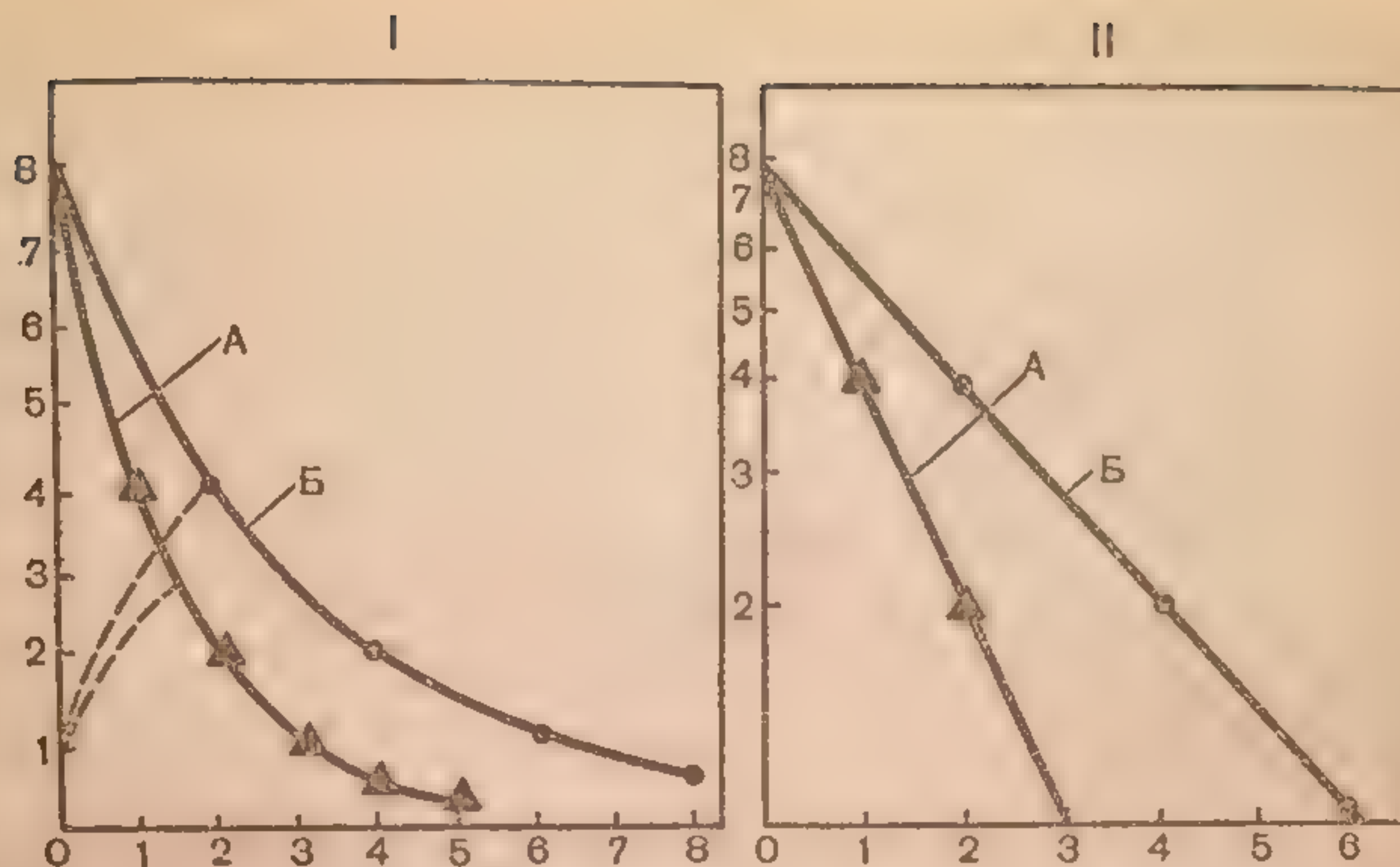


Рис. 2. Схематическое изображение кривой концентрации двух лекарств (А и Б) в арифметической (I) и полулогарифмической (II) шкалах.

По оси абсцисс — время в часах; по оси ординат — концентрация лекарств в условных единицах; сплошная линия — концентрация при внутривенном введении лекарств; прерывистая — концентрация в начальной стадии после перорального приема лекарств.

Следовательно, общий клиренс лекарства в организме зависит от кровотока в печени и почках (приблизительно 3 л/мин). Все эти показатели имеют прямое отношение к выбору режима дозирования лекарства в течение суток. Если  $V_d$  и  $k_d$  известны, то можно определить и общий клиренс. Однако более точный и прямой метод определения общего клиренса ( $Cl = k_d \cdot V_d$ ) — по общей площади под кривой концентрация лекарства за весь период времени его обнаружения в плазме крови с учетом введенной дозы.

Клиренс и кажущийся клиренс препарата определяются отношением величины дозы к площади под кривой «концентрация препарата в крови — время». Клиренс препарата можно найти при в/в введении. При приеме препарата внутрь указанное соотношение определяет кажущийся клиренс, который зависит от двух факторов: способности организма к выведению препарата и степени биодоступности препарата (F), т. е. от фракции дозы в процентах, достигающей системного кровообращения после приема препарата внутрь.

На рис. 2 представлено схематическое изображение кривой, отражающей концентрацию лекарства в крови и период полувыведения лекарства в плазме ( $t_{1/2}$ ) как по арифметической (I), так и по полулогарифмической (II) шкале. Лекарство А имеет  $t_{1/2}$ , равный 1 ч, а лекарство Б  $t_{1/2}$ , равный 2 ч.

Степень биодоступности (F) равна фракции дозы (в процентах), достигающей системного кровообращения после приема препарата внутрь. Она зависит от полноты всасывания препарата, а также выраженности пресистемной элиминации (например, при первом прохождении через печень).

Двухкомпартиментная (двухкамерная) модель применима для многих кардиологических лекарств при внутривенном введении.



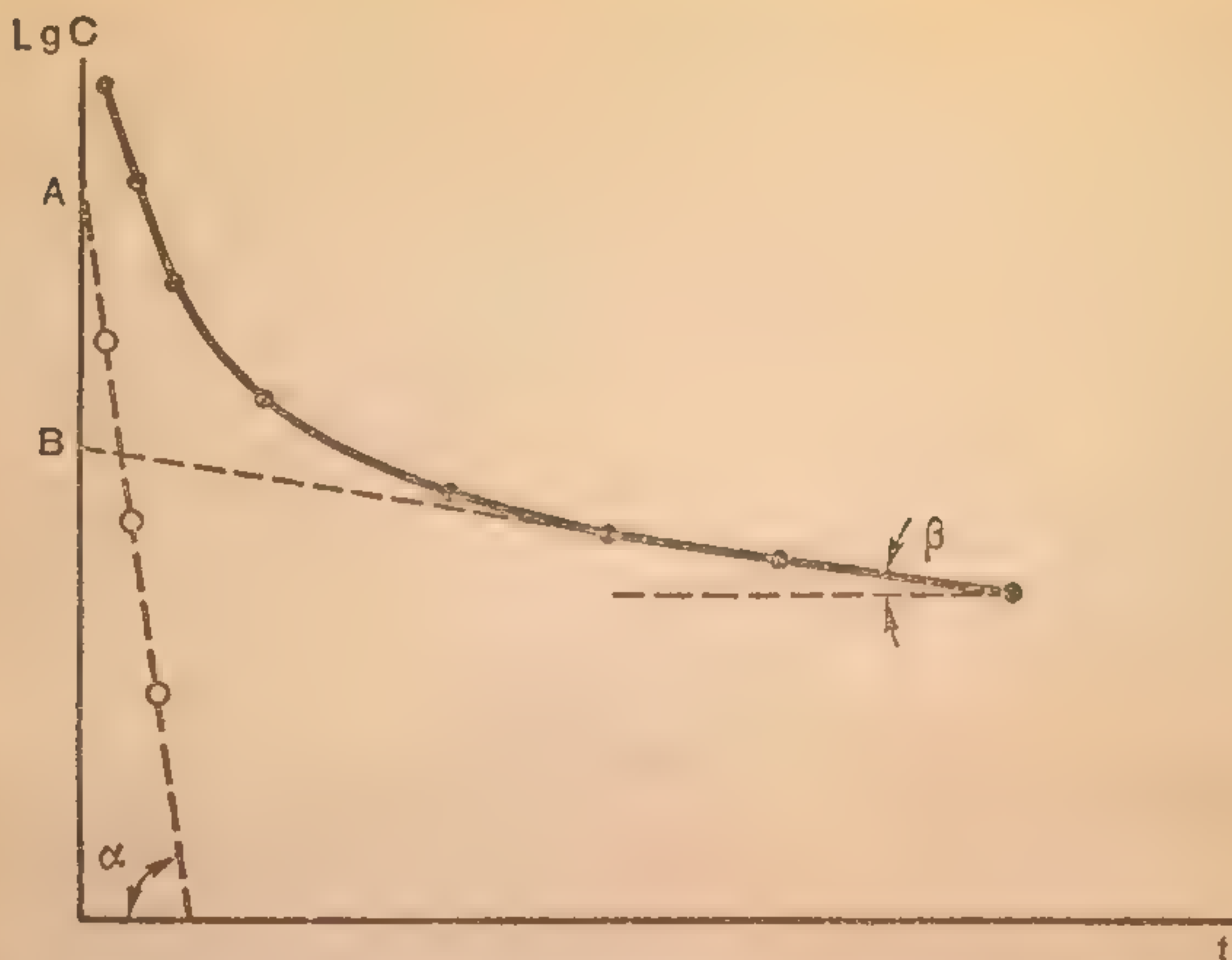


Рис. 3. Зависимость логарифма концентрации лекарства в плазме от времени на основании двухкомпарментной модели. Пример расчета фармакокинетических параметров см. в тексте.

По оси абсцисс — время в часах, по оси ординат — концентрация лекарства в плазме крови (IgC).

Согласно этой модели, кривая «концентрация — время» в плазме крови имеет биэкспоненциальный вид:

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t},$$

где  $C$  — концентрация препарата в плазме;  $A$ ,  $B$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  — числовые параметры, из которых могут быть получены основные фармакокинетические характеристики препарата (рис. 3);  $e$  — основание натурального логарифма.

На основании полученных данных о концентрации лекарства в плазме крови строят график, на котором на оси абсцисс отложено время, на оси ординат — десятичный логарифм (lg) концентрации препарата. Кривая представляет собой сумму двух экспонент. Первая, так называемая быстрая, фаза отображает комбинированный эффект смеси (распределения) лекарства в сосудистом (центральном) компартменте, быстрое установление равновесия с тканями (сердце и мозг) и в меньшей степени — метаболизм основного соединения. В формуле она отображена как моноэкспоненциальная функция:  $C = A e^{-\alpha t}$ . Вторая, медленная, фаза отображает первичный метаболизм лекарства в печени и его прохождение из периферического компартмента в центральный. В формуле она выражена как моноэкспоненциальная функция  $C = B e^{-\beta t}$ . Допускают, что значения первой экспоненты  $A e^{-\alpha t}$  в медленную фазу исключительно малы, и ими пренебрегают. Кривой «концентрация — время» в координатах логарифма по моноэкспоненциальной функции отвечает прямая линия. При продолжении этой прямой до оси ординат на последней отсекается отрезок, равный lgB, а тангенс наклона прямой равен



коэффициенту  $\beta$ . Чтобы найти два других параметра полной кривой ( $A$  и  $\alpha$ ), производят вычитание из экспериментальных (фактических) значений концентрации в быструю фазу тех значений концентраций, которые рассчитаны для соответствующих моментов времени по уравнению  $C = B e^{-\beta t}$ .

Логарифмы разностей должны укладываться на прямую  $\lg C = \lg A - \alpha t$  (соответствующие точки обозначены на графике светлыми кружками). По этой прямой определяют значения  $A$  и  $\alpha$ . Зная четыре перечисленных выше параметра и дозу лекарства ( $D$ ), введенную больному в/в, рассчитывают фармакокинетические характеристики: 1) начальный объем распределения:

$$V_p = \frac{D}{A};$$

2) кажущийся объем распределения:

$$V_d = \frac{D}{B};$$

3) период полувыведения быстрой фазы, или период полураспределения:

$$t_{1/2\alpha} = \frac{0,693}{\alpha};$$

4) период полувыведения медленной фазы, или период полуэлиминации:

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{\beta};$$

5) клиренс ( $Cl$ ):

$$Cl = \frac{D}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}.$$

Значения  $V_p$ ,  $V_d$  и  $Cl$  для сопоставления их у разных больных принято относить к единице массы больного.

На основании полученных фармакокинетических параметров могут быть, например, рассчитаны величина начальной в/в дозы для быстрого введения ( $I$ ) и скорость последующей медленной инфузии ( $S$ ), обеспечивающие создание и поддержание заданного терапевтического уровня лекарства в плазме ( $C_T$ ):

$$I = V_d \cdot C_T;$$

$$S = Cl \cdot C_T.$$

Более сложные модели кинетики лекарств при в/м и пероральном введении описываются специальными уравнениями<sup>1</sup>.

Методы определения концентрации лекарственных средств в плазме крови и других биологических жидкостях. Определяемое лекарственное средство присутствует в биологических жидкостях в малых количествах, и прежде чем проводить анализ, часто необходимо выделить его (разделение) и концентрировать. Лекарственное средство экстра-

<sup>1</sup> См. в кн.: В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Хилов. Фармакокинетика.— М.: Медицина, 1980.



гируют с помощью органического растворителя, который затем выпаривают досуха; лекарственное средство в сухом остатке может быть далее сконцентрировано перед анализом с помощью тонкослойной или газовой хроматографии или комбинации хроматографических методов. Метаболиты лекарственных средств, выделяемые с мочой в виде соединений с глюкуроновой или серной кислотой, высокополярны, т. е. хорошо растворимы в воде и, следовательно, не могут быть экстрагированы с помощью обычных органических растворителей. Полярные соединения могут быть обнаружены методом применения соответствующих ионообменных смол, а также смол, не содержащих ионные группы.

Различные аналитические методы и их чувствительность представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Приблизительная чувствительность некоторых систем анализа

| Методы                                       | Концентрация, моль/л |
|--|----------------------|
| Спектрофотометрия                            | $10^{-6}$            |
| Флюорометрия                                 | $10^{-6}$            |
| Газовая хроматография:                       |                      |
| с пламенным ионизационным детектором         | $10^{-4}$            |
| с фосфорным детектором                       | $10^{-7}$            |
| с детектором по электрическому захвату       | $10^{-7}$            |
| Хроматомасс-спектрометрия                    | $10^{-5}$            |
| Масс-фрагментография                         | $10^{-3}$            |
| Жидкостная хроматография высокого разрешения | $10^{-5} - 10^{-6}$  |
| Иммунологические методы                      | $10^{-7} - 10^{-8}$  |
| Радиоизотопные методы                        | $10^{-6}$            |

Возможность использования того или иного метода зависит от ожидаемой концентрации лекарства в крови, а также от его химических и иммунологических особенностей. В фармакокинетических исследованиях могут использоваться разные методы анализа. Наибольшее значение в последние годы имеют методы газовой хроматографии и жидкостной хроматографии высокого разрешения.

Факторы, влияющие на концентрацию лекарств, включают в себя: общие физиологические (масса тела, рост, возраст, пол); генетические; контролируемые факторы (путь введения, дозы и интервалы введения); биодоступность (биоусвояемость) лекарства; время взятия крови для анализа; фармакокинетические параметры (абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция лекарства); патологические факторы (почечная, печеночная недостаточность и др.); физиологические колебания в водном и электролитном обмене; сопутствующую лекарственную терапию, взаимодействие лекарств (см. главу XI); приверженность больного рекомендуемой терапии (соблюдение дозы и схемы лечения).

Применение данных фармакокинетики в клинике. Использование тестовой дозы. Если лекарство должно вводиться



в/в, то изучение фармакокинетических параметров после однократного, относительно быстрого введения лекарства (болюса) в терапевтической дозе позволяет определить режим в/в поддерживающей инфузии либо повторных введений.

Поддержание постоянного фармакодинамического эффекта в соответствии с данными фармакокинетических исследований возможно при ряде условий. В случае в/в введения лекарства постоянство его концентрации в тканях будет зависеть от постоянства скорости инфузии. Время, необходимое для достижения плато концентрации, т. е. стационарного состояния (устойчивого динамического равновесия), определяется единственно константой скорости элиминации лекарства ( $k_d$ ) и не зависит от скорости инфузии лекарства. При определенной скорости инфузии лекарства, если его период полувыведения выражается в минутах, то и плато концентрации будет достигнуто через время в минутах; если же период полувыведения выражается в часах, то и плато концентрации будет достигнуто через несколько часов.

В случаях длительного приема препарата внутрь средний стационарный уровень его концентрации в крови определяется величинами общего клиренса ( $Cl$ ) биодоступности ( $F$ ). Чем выше  $Cl$  и чем ниже  $F$ , тем ниже будет его средняя концентрация в крови при данной схеме приема внутрь. Время достижения максимума концентрации ( $t_{\text{макс}}$ ) и период полуэлиминации ( $t_{1/2\beta}$ ) определяют размах колебаний уровня концентрации препарата в крови вокруг среднего стационарного уровня. Чем короче  $t_{1/2\beta}$  и  $t_{\text{макс}}$ , тем значительнее будет размах колебаний концентраций.

Правильная схема назначения лекарства внутрь должна учитывать период его полувыведения. Наиболее рационально первоначально назначать большую терапевтическую дозу лекарства с учетом массы тела и состояния больного, а далее — половину этой дозы в интервалы, равные периоду его полувыведения. Например, если терапевтический эффект лекарства достигается при дозе 250 мг, а период полувыведения составляет 8 ч, то предпочтительно начать лечение с 500 мг, а далее — через каждые 8 ч по 250 мг. Чем меньше период полувыведения принятого внутрь лекарства, тем быстрее его концентрация в крови достигает уровня плато. Период полувыведения лекарства ( $t_{1/2}$ ) в общем виде определяют по формуле, используя данные фармакокинетического исследования лекарства после однократной дозы:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl},$$

где  $V_d$  — кажущийся объем распределения лекарства в теле;  $Cl$  — клиренс лекарства.

При приеме внутрь схему индивидуального назначения лекарства можно определить по уравнению, предложенному Wagner J. G. и соавт. (1977):

$$D_m/t = (C_p/F \cdot F') \cdot C_p^{ss},$$

где  $C_p$  — концентрация в плазме во время  $t$ ;  $D_m$  — поддерживающая доза;  $t$  — одинаковый интервал между дозами;  $D_m/t$  — скорость дозирования;  $F$  — часть принятого лекарства,



которая абсорбировалась;  $F'$  — часть абсорбированного лекарства, которая достигла системного кровообращения после эффекта «первого прохождения» через печень; тогда  $F \cdot F'$  — фактор биоусвояемости (биодоступности) лекарства, например, для таблеток дигоксина 0,6;  $C_p^{ss}$  — концентрация лекарства в крови при стационарном состоянии (устойчивого динамического равновесия). Определить  $C_p/F \cdot F'$  можно по уравнению:

$$C_p F \cdot F' = D_{p.o.} \cdot (AIC)_{p.o.},$$

где  $D_{p.o.}$  — доза лекарства, принятого внутрь;  $(AIC)_{p.o.}$  — общая площадь под кривой концентрация — время от 0 до определенного времени после одной дозы или же время под кривой в течение интервала между дозами при постоянной концентрации.

Этот же показатель (AIC) может экстраполироваться на неопределенное время. Он определяется как интервал уровня лекарства в крови (плазме) от 0 до неопределенного времени и измеряется количеством абсорбированного и находящегося в организме лекарства.

Суточную дозу препарата можно определить более простым методом, зная только значение общего (кажущегося) клиренса ( $Cl$ , л/мин) и желаемую постоянную терапевтическую концентрацию препарата в крови ( $C_{ss}$ , мг/л или мкг/мл):

$$D = 24 \cdot 60 \cdot C_{ss} / Cl.$$

Однако эта формула не дает возможности определить частоту приема препарата, которая зависит от периода полувыведения препарата из крови ( $t_{1/2\beta}$ ). Чем короче период  $t_{1/2\beta}$ , тем чаще должен больной принимать препарат при той же суточной дозе. В противном случае будут наблюдаться значительные колебания концентрации препарата в крови. При выборе частоты приема препарата в течение суток для поддержания постоянной концентрации препарата в крови можно пользоваться следующим правилом. Препараты с  $t_{1/2\beta}$  короче 4 ч принимать не менее 4 раз в день; при  $t_{1/2\beta}$  от 4 до 8 ч — не менее 3 раз в день, а при  $t_{1/2\beta}$  более 8 ч — 2 раза в день. Это правило не приемлемо для пролонгированных форм нитратов, так как длительность пребывания их в крови определяется не  $t_{1/2\beta}$ , а продолжительностью поступления лекарств в кровоток из лекарственной формы.

Соотношение эффективной концентрации препарата при внутривенном введении и приеме внутрь определяется для многих препаратов. Однако в ряде случаев эффективная концентрация в крови при быстром в/в введении препарата (например, верапамила) не предсказывает эквивалентную эффективную концентрацию в крови не только при приеме внутрь, но даже при медленной в/в инфузии. Это, возможно, связано с особенностями метаболизма и фармакологических эффектов отдельных стереоизомеров верапамила либо с появлением предполагаемых антагонистов — метаболитов при приеме внутрь или медленной в/в инфузии.

Определение индивидуальной особенности фармакокинетики лекарства у больного позволяет установить связь неэффективности лечения или его токсичности с концентрацией лекарства в крови. Поддержание постоянной концентрации ле-



карства в крови на терапевтическом уровне повышает эффективность лечения.

Контроль за постоянной концентрацией лекарства в крови затруднен при наличии нелинейной фармакокинетической характеристики, т. е. когда ф-кистику лекарства нельзя описать как процесс первого порядка; изменение в дозе в этом случае будет вызывать большее, чем это должно было быть при линейной зависимости, повышение уровня лекарства в крови.

Использование ЭВМ позволяет ускорить процесс расчета фармакокинетических показателей. С помощью ЭВМ можно определить фармакокинетические параметры не только после тестовой однократной дозы лекарства, но и в течение повторных введений лекарства при стационарном состоянии концентрации препарата у больного, а также рекомендуемый режим введения лекарства по одному анализу крови (взятому в конце первого интервала между принятыми дозами) и по определению в нем концентрации лекарства.

Взаимоотношения постоянной концентрации лекарства в крови (стационарного состояния) и терапевтического эффекта являются сложными и неоднозначными. Следует иметь в виду *возможный фармакологический эффект метаболитов* лекарства и изменения в распределении его в крови. Следовательно, при выборе схемы и дозировки лекарств при наличии возможных активных метаболитов необходимо наряду с фармакокинетическими параметрами учитывать также фармакодинамические данные, а также возможность развития побочных явлений.

Косвенные методы определения фармакокинетических параметров лекарства. Если лекарство метаболизируется в основном в печени, то его клиренс может коррелировать с клиренсом эталонного (тестового) препарата (например, антипирина). В этих случаях фармакокинетические параметры можно косвенно и сравнительно просто определить по следующей пробе с антипирином. Больной принимает 1 г антипирина, растворенного в 250 мл воды, через 12 ч после приема пищи. Кровь (возможно и слюна) берут до и после приема антипирина. Клиренс антипирина подсчитывают и соотносят на единицу объема печени, определяемого методом ультразвукового сканирования.

Определение фенотипа ацетилирования как генетически детерминированного по активности N-ацетилтрансферазы позволяет классифицировать больных на «медленные», «быстрые» и «промежуточные» ацетилаторы. Это имеет значение для таких препаратов, как новокаиамид, гидралазин, салицилазосульфамиридин и др., для которых характерен метаболизм через ацетилирование. При исследовании больному дают внутрь, например, сульфадимезин (сульфаметазон) из расчета 10 мг/кг. Индекс ацетилирования в плазме (ИАП, %) наиболее информативен через 6 ч.

$$\text{ИАП} = \frac{\text{АСФ}}{\text{СФ} + \text{АСФ}} \cdot 100\%,$$



где АСФ—концентрация ацетилированного, а СФ—неацетилированного препарата в крови.

У «быстрых» ацетиляторов быстро накапливаются токсические метаболиты, например, при приеме новокаинамида—N-ацетилпрокаинамид, вызывающий, в частности, такие токсические реакции, как синдром типа красной волчанки.

Основная задача фармакокинетических исследований сводится к выработке обоснованных рекомендаций по оптимальным дозировкам препаратов, обеспечивающим достижение достаточного терапевтического эффекта при отсутствии или минимальной частоте побочных явлений. Это особенно сложно и актуально при длительном медикаментозном лечении. Например, мало еще известно об особенностях ф-кинетики на различных этапах длительного лечения, возможностях фармакокинетического взаимодействия при длительном комбинированном лечении, в частности: а) на стадиях абсорбции, метаболизма (индукция и ингибирование ферментных систем печени), б) при белковом связывании (механизм конкуренции), в) влияние на экскрецию неизмененного препарата и/или его метаболитов. Ряд этих актуальных вопросов изучается в исследованиях по профилактической фармакологии.



## Глава IV

# АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Антиангинальные лекарственные средства направлены на купирование и профилактику приступов стенокардии. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, развитие приступа стенокардии обусловлены несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и возможностями кровоснабжения его отдельных областей. Антиангинальные средства либо улучшают коронарное кровоснабжение, либо воздействуют на метаболизм миокарда, либо влияют одновременно на то и другое, приводя к относительному соответствию кровоснабжение потребностям миокарда в кислороде.

Возможности фармакотерапии ИБС достаточно большие (табл. 2). Лекарственные средства четырех групп из восьми представленных вызывают увеличение коронарного кровоснабжения: вазодилататоры, в частности нитраты; антагонисты кальция; ослабляющие адренергические воздействия на сердце; активаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов сердца (?), а также частично антибрадикининные и анаболические. Другие препараты, в частности  $\beta$ -адреноблокаторы и увеличивающие переносимость гипоксии, действуют главным образом на метаболизм миокарда. Такие группы препаратов, как ослабляющие адренергические воздействия на миокард, анаболические, возможно,  $\beta$ -адреноактиваторы, оказывают влияние как на коронарное кровообращение, так и на метаболизм миокарда.

В табл. 2 не указаны ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и антитиреоидные средства, не имеющие в настоящее время практического значения в качестве антиангинальных препаратов. Группы активаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, препаратов антибрадикининного действия и антигипоксанты не находят широкого применения в лечении стенокардии. Редко применяют в качестве антиангинальных и анаболические средства, играющие вспомогательную роль у отдельных групп больных.

Наибольшее значение в современной антиангинальной терапии имеют 3 группы: нитраты, антагонисты кальция и  $\beta$ -адреноблокаторы.

### ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Вазодилататоры — группа лекарств, различных по механизму действия и эффективности. Можно выделить следующие подгруппы: 1) нитроглицерин; 2) долгодействующие нитраты (кроме нитроглицерина); 3) производные пурина; 4) производные изохинолина; 5) производные фенилалкиламинов; 6) производные хромена; 7) производные пиримидина; и др. Объединяет эту большую группу препаратов их способность увеличивать коронарный кровоток. Отсюда нередкое название — коронарореактивные



Таблица 2

Механизмы действия на сердце различных групп антиангинальных средств

| Группа препаратов   | Механизм действия  |  |                           |   |  |                           |
|---|--|--|---------------------------|---|--|---------------------------|
|   | улучшение коронарного кровообращения, гемодинамическая «разгрузка» миокарда (снижение «пред- и посленагрузки») | отрицательные инотропный, хронотропный эффекты | дигиталис-подобный эффект | влияние на апаробный гликолиз (активация) | влияние на сосудистую проницаемость (уменьшение) | улучшение микроциркуляции |
| Вазодилататоры  | +  | -  | -                         | -   | -  | +                         |
| Антагонисты кальция   | +  | +  | -                         | -   | -  | -                         |
| Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов                   | -<br>(даже относительное снижение)   | +  | -                         | -   | -  | -                         |
| Ослабляющие адренергические воздействия на сердце               | +  | +  | -                         | -   | -  | -                         |
| Активаторы $\beta$ -адренергических рецепторов                  | ?  | -  | -                         | -   | -  | +                         |
| Увеличивающие переносимость гипоксии миокардом (антигипоксанты) | -  | -  | -                         | +   | -  | -                         |
| Анаболические   | +  | -  | +                         | -   | -  | -                         |
| Антибрадикининового действия                                    | -  | -  | -                         | -   | +  | +                         |



средства, однако на самом деле механизм их действия сложен и неоднозначен.

Нитроглицерин (Nitroglycerinum) (Н.). Химическое название: глицерина тринитрат. Занимает особое место как эталон антиангинальных средств, в первую очередь применяющихся для купирования приступов стенокардии.

Ф-динамика. Оказывает специфическое спазмолитическое (миотропное) действие на гладкие мышцы сосудистой стенки.

Влияние на коронарное кровообращение. Н. понижает сопротивление коронарных артерий и увеличивает общий кровоток в них, однако этот эффект нестойкий. У больных с коронарной недостаточностью, когда имеет место значительная гипертрофия миокарда, может быть отмечена двухфазная реакция; после небольшого увеличения (на 3—13%), длящегося около 2 мин, коронарный кровоток снижается. Только 14% Н., введенного внутривенно, фиксируется на рецепторах коронарных артерий и оказывает коронарорасширяющее действие.

Н. оказывает относительно стойкое прямое действие на коллатерали, приводя к увеличению ретроградного кровотока вследствие расширения и увеличения количества функционирующих коллатералей. Непрямое действие Н. на коллатерали связано со снижением внутрижелудочкового давления и объема желудочков сердца, что приводит к уменьшению напряжения стенки миокарда и вследствие этого — сопротивлению кровотоку в коллатералах. Важным свойством Н. является способность перераспределять коронарный кровоток в сторону лучшего кровоснабжения ишемизированной области миокарда, в частности субэндокардиальных отделов. При внутрикоронарном введении Н. увеличивает общий миокардиальный кровоток, однако не купирует приступ стенокардии, вызываемый методом искусственной стимуляции предсердий. Таким образом, без влияния на периферическую и центральную гемодинамику один только коронарорасширяющий эффект Н. не обеспечивает купирования приступа стенокардии. При внутривенном введении Н. купирует приступ стенокардии, видимо, в первую очередь вследствие уменьшения потребности миокарда в кислороде.

Влиянию Н. на потребность миокарда в кислороде придают в настоящее время большое значение. Н. вызывает, с одной стороны, уменьшение периферического венозного сопротивления и давления наполнения сердца кровью, с другой — уменьшение артериального сопротивления, т. е. нагрузки на сердце. Центральная гемодинамика изменяется следующим образом: сокращаются размеры сердца, в частности левого желудочка, вследствие уменьшения конечного систолического и конечного диастолического давления. В результате этого уменьшаются ударный объем, период изгнания. Сердечный выброс компенсаторно увеличивается при уменьшении сопротивления в артериальной системе под влиянием Н. у больных с различной выраженностью сердечной недостаточности на 18% и даже 25% (при рефрактерной сердечной недостаточности). Однако при отсутствии сердечной недостаточности сердечный выброс иногда может уменьшаться на 9%. Сердечный индекс меняется разнонаправленно в зависимости от исходного минутного объема (при высоком может уменьшаться и т. д.). Артериальное давление снижается,



а частота сердцебиений увеличивается. Двойное производное (систолическое давление, помноженное на частоту сердцебиений) и тройное производное (систолическое давление, помноженное на частоту сердцебиений, помноженное на период изгнания) уменьшаются, при этом объем фракции выброса, как правило, повышен, за исключением случаев с асинергией миокарда после крупноочагового инфаркта миокарда, когда он понижается. Среднее давление заклинивания в легочных капиллярах, легочное венозное давление, давление в правом предсердии снижаются, что дает основание назначать Н. также при инфаркте миокарда с отеком легкого, а также при сердечной недостаточности. Сократимость миокарда увеличивается; при функциональной (ишемической) гипокинезии отдельных участков миокарда отмечается восстановление сократимости.

Вследствие гемодинамической разгрузки сердца происходит уменьшение работы левого желудочка, что не всегда приводит к параллельному снижению потребления сердцем кислорода. Вместе с тем расширение системных объемных сосудов и уменьшение венозного возврата крови приводят к значительному и стойкому уменьшению расхода энергии левым желудочком. При приступе стенокардии в гемодинамике наступают изменения на грани сердечной недостаточности, а Н. приводит к относительной компенсации, уменьшая за счет этого потребность миокарда в кислороде. Электрокардиографически у большинства больных атеросклерозом коронарных артерий Н. способствует уменьшению или исчезновению признаков ишемии миокарда при физической нагрузке. Однако у отдельных больных стенокардией Н. может вызвать «парадоксальную» реакцию — дальнейшее снижение сегмента ST при падении АД, возможно, вследствие рефлекторных симпатических воздействий.

Влияние на другие сосуды: а) менингеальные — расширение (нередко ощущение пульсации); б) внутренних органов — сужение; в) почечные — уменьшение кровотока; г) легочные — падение артериального давления вследствие вазодилатации и системного эффекта Н.

Неспецифический фармакодинамический эффект проявляется в расслаблении гладких мышц в бронхиальной системе, желчных путях, желудочно-кишечном тракте, включая пищевод, в мочеполовом тракте (мочеточник и матка).

Фармакокинетика: Н., принятый сублингвально, быстро абсорбируется и поступает в основном в системное кровообращение, так как только 15% сердечного выброса расходуются на кровоснабжение печени. При приеме внутрь абсорбция через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта достаточно высокая. Однако Н., поступая в печень, метаболизируется с большой скоростью, а у животных, по-видимому, — полностью при первом прохождении через печень. Кровь, в частности гемоглобин, играет определенную роль в метаболизме Н. Он может абсорбироваться при нанесении его на кожу в виде масляного раствора.

Метаболизм Н. главным образом осуществляется в печени: Н. реагирует неферментативным путем с глутатионом, образуя неорганический нитрат и окисленный глутатион.

Метаболизм Н. при его сочетании с другими препаратами



может тормозиться либо активироваться; в частности, введение фенобарбитала активирует метаболизм Н., что надо иметь в виду при комбинации этих препаратов. Метаболитами Н. являются динитраты, а конечный метаболит — глицерин. Для метаболитов Н. период полувыведения равен 4 ч. По биологической активности Н. (тринитрат глицерина) в 10 раз сильнее, чем динитрат глицерина, и в 40 раз больше, чем неорганический нитрат. Мононитрат глицерина неактивен.

Действие Н. на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов протекает при участии сульфгидрильных групп, причем промежуточный эффект осуществляется на уровне циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Возможно, что восстановительный гидролиз нитратов приводит к высвобождению нитрат-иона, который вызывает активацию гуанилат-циклазной системы гладких мышц, обуславливая тем самым вазодилатирующий эффект. Специфических нитратных рецепторов, вероятно, не существует. Толерантность к органическим нитратам имеет место, в частности, при уменьшении содержания сульфгидрилов в ткани. Чувствительность к Н. может восстановиться при добавлении дисульфидреагирующих средств, например N-ацетилцистеина, либо после временной отмены Н.

Значительная часть динитрата глицерина, мононитрата глицерина образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Метаболиты Н. в основном выводятся через почки. В моче мононитраты глицерина на 50% находятся в неизмененном виде (без связи с глюкуроновой кислотой). Часть метаболитов экскретируются через легкие с выдыхаемым воздухом (например, 1-3-динитрата — 25%, 1-мононитрата — 30%).

При сублингвальном приеме таблетки Н. его кажущийся объем распределения (V) составляет около 3 л/кг, общий клиренс — 0,3 — 1,0 л/мин/кг, а период полувыведения ( $t_{1/2\beta}$ ) — 1 — 4,4 мин.

Концентрация Н. в крови после сублингвального приема препарата в обычных дозах крайне мала — десятые доли либо несколько нанограмм. Терапевтическая концентрация Н. в крови — 0,5 нг/мл и выше. Сам Н. и его метаболиты сложно определить. Для этой цели используют газожидкостную хроматографию с детектором электронного захвата; нижняя граница чувствительности метода — 0,5 нг/мл (может быть 0,1 нг/мл). Из-за этого чаще всего определяют в крови метаболиты Н. Концентрация динитрата глицерина после приема внутрь специальных препаратов пролонгированного действия достигает  $25,0 \pm 15,8$  нг/мл через 10 мин, а мононитрата —  $35,9 \pm 27,6$  нг/мл спустя 2 ч. После сублингвального приема таблетки с 0,3 — 0,6 мг Н. пик концентрации его в плазме достигает 0,2 — 3 нг/мл через 2 — 3 мин, далее к 7,5 мин она снижается на 50% и уже через 16 — 20 мин. Н. почти не определяется в крови. После приема внутрь таблетки Н. пролонгированного действия в дозе 6,5 мг концентрация Н. достигает через 20 мин 0,1 нг/мл, а пик концентрации — 0,2 — 0,3 нг/мл — отмечается через 20 — 60 мин. Н. сохраняется в крови по крайней мере в течение 2 ч до уровня 0,1 нг/мл. Доза 2,5 мг в таблетке Н. пролонгированного действия не дает определяемой концентрации Н. в крови, так же как изменений частоты пульса и АД. После местного применения



16 мг Н. в масляном растворе определяется концентрация в крови выше 0,1 нг/мл через 20 мин; пик — 0,2—1 нг/мл, но иногда до  $2,24 \pm 0,57$  нг/мл; сохраняется препарат в крови в определяемых концентрациях по крайней мере 60 мин.

После кожного применения пластыря (типа нитродерм 10 и 20 см<sup>2</sup>), содержащего Н. в полимерной матрице с гелем, концентрации Н. в плазме крови составляют: после аппликации нитродерма 10 см<sup>2</sup> через 4 ч  $0,9 \pm 0,2$  нг/мл, нитродерма 20 см<sup>2</sup> через 8 ч — 1,75 нг/мл. Концентрация Н. в крови поддерживается на минимально определяемом уровне иногда в течение 24 ч. У отдельных больных наблюдаются колебания уровня Н. в несколько раз, причем концентрация Н. может опускаться значительно ниже терапевтического уровня (ниже 0,5 нг/мл). Для сравнения можно указать, что при в/в инфузии Н. со скоростью 37,5—175 мкг/мин концентрация Н. в плазме крови может колебаться от 0,4 до 2,7 нг/мл. Необходимо учитывать, что концентрация Н. в артериальной крови выше, чем в венозной, благодаря его быстрому метаболизму в печени.

Таблетки нитроглицерина для сублингвального приема (Tabletiae nitroglycerini) по 0,15—0,4—0,5—0,6 мг выпускаются под разными патентованными названиями (Nitrangin, Nitrocardiol, nitroglycerin, Nitroglyn, Nitromint, Nitrol, Nitrostat и др.).

Таблетки отечественного производства содержат приблизительно 0,5 мг Н. Таблетки Н. более стабильны при хранении в стеклянных трубках (пробирках), если они плотно укупорены. В открытом состоянии потери Н. в таблетках могут составлять за 1 нед до 32% исходного количества. Однако и при правильном хранении (в темноте, укупоренном виде) целесообразно через каждые 2 мес заменять препарат свежим. Укупоривать трубки желательно вискозой (искусственным шелком), плотной резиновой пробкой, а не ватой и другими материалами, которые адсорбируют препарат. В пластмассовых трубках Н. теряет активность на 50% через 24 ч и на 80% — через 72 ч хранения.

Для купирования приступов стенокардии обычно достаточно 1 таблетки под язык, но в отдельных случаях применяют 2—3 таблетки в течение 15 мин. Больной при этом должен находиться в положении сидя. Привыкание наступает редко. Н. можно принять сублингвально также с целью профилактики возможного приступа, например за 2—3 мин до выхода на улицу, особенно в морозный день. В случаях типичной стенокардии при удовлетворительной переносимости препарата целесообразно ориентировать больного на купирование приступа с помощью Н., если приступ не проходит самостоятельно в покое в течение 1—2 мин.

Раствор нитроглицерина 1% спиртовой (Sol. Nitroglycerini 1%) — прозрачный бесцветный спиртовой раствор Н. Таблетке Н. (0,5 мг) соответствуют примерно 3—4 капли 1% раствора, однако следует иметь в виду нестойкость Н. в растворе после раскрытия склянки. Используют раствор Н. путем нанесения 2—4 капель на кусочек сахара и держат во рту (под языком) либо прямо наносят на язык; иногда слизывают раствор со смоченной в нем пробки.

Комбинация 1% раствора Н. с 3% спиртовым раствором ментола из расчета 1:9 или 2:8 (с увеличением до 3:7) была



предложена Б. Е. Вотчалом. Однако известные на практике «капли Вотчала» не соответствуют оригинальной прописи и содержат 1 мл 1% раствора Н., 2 мл валидола, а также по 10 мл настоек ландыша и валерианы. Это делается в основном для лучшей переносимости Н., так как ментол снимает ощущение распираания головы и головную боль, возникающие у некоторых больных. Однако для купирования приступа стенокардии необходимо достаточное количество Н., и такие комбинированные препараты назначают по 10—15 капель на прием.

Сустак (Sustac) (С.) — препарат нитроглицерина пролонгированного действия, изготовленный методом микрокапсулирования. Принимают С. внутрь, запивая небольшим количеством воды. Таблетки содержат по 2,6 и 6,4 мг нитроглицерина. Благодаря постепенной абсорбции в желудочно-кишечном тракте нитроглицерин длительное время поступает в портальную систему, однако у животных он при первом же прохождении через печень полностью разрушается (видимо, из-за высокой активности глутатион-редуктазы), и только метаболиты способны попасть в системное кровообращение. С. у больных ИБС оказывает четкое фармакодинамическое действие после приема 6,4 мг, которое максимально проявляется в среднем через 1 ч. Эффект препарата продолжается не более 4—5 ч (чаще 2—3 ч). Периферическое гемодинамическое действие проявляется в виде вазодилатации, центральное гемодинамическое — в виде уменьшения работы сердца. На ЭКГ наблюдается менее выраженное снижение сегмента ST во время физических нагрузок. Частота пульса и АД существенно не меняются. Через 6—7 ч и более после приема 6,4 мг С. может отмечаться отрицательный эффект последствия: увеличение снижения сегмента ST при физических нагрузках, ухудшение показателей периферической и центральной гемодинамики. Следовательно, для предупреждения эффекта последствия во время физических нагрузок (но не в покое) С. следует принимать таким больным с интервалом 4—5 ч либо однократно за полчаса до предполагаемой значительной физической нагрузки продолжительностью менее 4 ч.

Ф-кинетика<sup>1</sup>. Биодоступность С. по отношению к Н. сублингвально менее 10%. 40% принятого внутрь нитроглицерина (в форме С.) обнаруживают в крови в виде метаболитов. Относительно возможности достижения терапевтической концентрации нитроглицерина в крови после приема С. в дозе 2,6 мг существуют сомнения. Фармакодинамический и антиангинальный эффекты наблюдаются, но они значительно менее продолжительны. При хорошей переносимости С. можно назначать по 12,8 мг (2 таблетки по 6,4 мг) на прием. Производится в СФРЮ.

Не рекомендуется принимать таблетки С. под язык. С целью предупреждения приступов стенокардии в случаях плохой биодоступности таблеток С. (после приема внутрь) можно назначить таблетки нитросорбида внутрь под язык (10 мг) при хорошей переносимости нитратов.

Нитронг (Nitrong) (Нр.) также представляет собой микрокапсулированный препарат нитроглицерина пролонгированного действия в виде таблеток по 6,5 и 2,6 мг.

<sup>1</sup> См. с. 33.



Ф-динамика, Ф-кинетика — см. выше. Фармакодинамический эффект после приема внутрь таблетки (6,5 мг) на 2—3 ч продолжительнее, чем у сустака. По сравнению с сустаком несколько более выражен периферический гемодинамический эффект (вазодилатация) и в меньшей степени — центральный (уменьшение минутной работы сердца). В отношении толерантности к нагрузкам и влиянию на снижение сегмента ST препарат сходен с сустаком, однако после приема Нр почти не выражена вторая фаза, т. е. нет четкого эффекта последствия. Как и в отношении сустака, есть сомнения в эффективности 2,6 мг Нр.

Таблетки Нр. принимают целиком внутрь, причем оптимальная разовая доза составляет 6,5—13 мг. Рационально при регулярном приеме назначать препарат через 7—8 ч. Производится в США.

Нитро-мак (Nitro-Mak) (Нм.) представляет собой такой же микрокапсулированный препарат нитроглицерина, однако в виде капсул, содержащих 2,5 и 5,4 мг нитроглицерина. По показателям ф-динамики и ф-кинетики подобен сустаку. Производится в ФРГ.

Кроме сустака, нитронга, Нм., известны подобные препараты нитроглицерина пролонгированного действия, приготовляемые методом микрокапсулирования: Betripenta, Nitrostat, Nitro-Bid и др., содержащие в таблетках или капсулах 2,6; 6,4; 6,5 мг нитроглицерина. Все указанные препараты пролонгированного нитроглицерина предназначены для приема внутрь с целью профилактики приступов стенокардии. С этой целью их следует принимать при однократном приеме за  $1/2$ —1 ч до ожидаемого времени возникновения приступа. Прием указанных выше препаратов нитроглицерина пролонгированного действия сублингвально, в частности для купирования приступов, является грубой ошибкой.

**Тринитролонг (Trinitrolong) (Тл.)** — отечественный препарат нитроглицерина пролонгированного действия в виде полимерных пластинок, содержащих по 1 и 2 мг нитроглицерина (Н.).

**Ф-динамика.** Действие Тл. составляет 3—5 ч в зависимости от времени рассасывания пластинки на слизистой оболочке десны и поступления Н. в кровь.

**Ф-кинетика.** Тл. быстро и полностью всасывается в кровь. Относительная биодоступность Тл. по отношению к Н. сублингвально  $217 \pm 58\%$ . Терапевтическая концентрация его в крови ( $\geq 0,5$  нг/мл) достигается через 1—2 мин и поддерживается в течение 3—5 ч. При длительном лечении Тл. (например, в течение 6 нед) не происходит существенных изменений его фармакокинетических параметров.

**Применение.** Для купирования и предупреждения приступов стенокардии пластинку Тл. (1 или 2 мг) наклеивают на слизистую оболочку полости рта, например в области верхней десны над клыками или малыми коренными зубами. Можно индивидуально дозировать препарат. Определяют время полного рассасывания пластинки; затем выбирают пластинку с соответствующим количеством Н., обеспечивающим непрерывный и оптимальный терапевтический эффект за период полного рассасывания пластинки. Примерный расчет: 0,3—0,5 мг Н. на каждые 30 мин рассасывания пластинки. Избранный вариант пла-



стинки с соответствующей дозой Н. 1 мг (на 1—1½ ч рассасывания пластинки), 2 мг (на 2—3 ч рассасывания пластинки) в дальнейшем наклеивают на слизистую оболочку симметрично на обе стороны верхней десны. Если время рассасывания полимерной пластинки составляет около 6 ч, то следует наклеивать симметрично на обе стороны десны две пластинки (по 1 и 2 мг либо обе по 2 мг).

Купирующий стенокардно эффект при аппликации Тл. наступает так же быстро, как и при сублингвальном приеме таблеток нитроглицерина.

При необходимости увеличения поступления Н. в системное кровообращение во время физических нагрузок, при приступах стенокардии больной может языком подлизнуть один или несколько раз пластинку на месте аппликации.

Как вообще при назначении препаратов Н. следует учитывать переносимость больными препарата и соответственно выбирать дозу, следя за самочувствием больного, пульсом и АД, особенно при даче максимальной суточной и разовой доз.

Пластинки Тл. являются оптимальным препаратом для приема перед ожидаемыми физическими нагрузками, которые чаще всего бывают непрерывными не более 2—3 ч, а также перед эмоциональным стрессом. Их полезно назначать больным, часто принимающим таблетки Н. сублингвально, в том числе с профилактической целью перед выходом на улицу, перед физической нагрузкой.

Тл. можно применять при остром инфаркте миокарда, острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеке легких), хронической недостаточности кровообращения, если есть показания и отсутствуют общие противопоказания для назначения препаратов Н. Однако в этих случаях необходим тщательный контроль за АД и в случае развития гипотонии вследствие передозировки Н. следует вводить адреномиметические средства (мезатон и др.).

Пластинки Тл. без защиты их в форме капсул нельзя пытаться заглатывать внутрь, так как они обязательно приклеются в полости рта либо в глотке и при быстром растворении вызовут побочные явления, характерные для передозировки Н.

Раствор нитроглицерина 1% в масле в капсулах (Solutio Nitroglycerini 1% oleosa in capsules) содержит по 0,5—1 мг нитроглицерина (Н.). Капсулы с Н. предназначены для купирования приступов стенокардии вместо таблеток для сублингвального приема.

Применение. Для купирования приступа стенокардии капсулу с Н. держат под языком, не проглатывая, до полного растворения. Для ускорения эффекта можно раздавить капсулу зубами.

Мазь с 2% масляным раствором нитроглицерина\* (патентованные названия—Unguentum Nitrong и др.) применяется в ряде стран как препарат Н. пролонгированного действия только для предупреждения, но не для купирования приступов стенокардии. Биодоступность мази нитронга составляет 20%. Мазь наносят на кожу груди, живота или руки, выдавливая из тюбика столбик длиной 12,5; 25 или 50 мм, что соответствует 7,5; 15; 30 мг Н.; размазывают тонким слоем без массажа или втирания и покрыва-



вают пластиковым материалом для защиты одежды и для лучшей абсорбции через кожу. Первоначально наносят столбик мази протяженностью 12,5 или 25 мм, а далее (при хорошей переносимости) увеличивают длину столбика еще на 12,5 мм. Фармакодинамический эффект наступает через 15—30 мин и сохраняется максимально 5 ч (чаще 1—3 ч). Мазь наносят перед сном, перед выходом на работу и даже через каждые 6 ч в течение суток. Такая лекарственная форма, по-видимому, более приемлема для тяжелобольных со стенокардией покоя в ночное время.

Нитродерм\* (Nitroderm) (Нд.). Патентованное название: Nitroderm. Аналогичный препарат Nitrodur, Nitrodisc.

Пластыри Нд. площадью 10 см<sup>2</sup> содержат по 25 мг нитроглицерина (Н.) и площадью 20 см<sup>2</sup> — по 50 мг Н. Пластыри Нд. представляют собой так называемую трансдермальную терапевтическую систему, призванную обеспечить пролонгированный эффект Н. в течение 24 ч. Система состоит из резервуара, в котором содержится Н., адгезивного слоя и специальной мембраны, контролирующей высвобождение Н. и поступление его в поверхностные слои кожи и далее в сосудистое русло.

Ф-динамика типична для препарата Н. пролонгированного действия. Гемодинамический эффект наступает через 1—2 ч, антиангинальный — через 30—60 мин и продолжается от 6—8 до 24 ч, в среднем  $8,8 \pm 1,9$  ч. Следовательно, не у всех больных эффект может продолжаться в течение суток. При длительном применении Нд. как к антиангинальному, так и гемодинамическому действию препарата (по давлению заклинивания в легочной артерии) может развиваться частичная или полная толерантность. Пока не ясно в отношении возможности развития перекрестной толерантности к сублингвальным таблеткам Н. при длительном приеме Нд. Препарат Нд. предназначен только для предупреждения, а не купирования частых приступов стенокардии.

Ф-кинетика. Биодоступность Нд. по отношению Н. сублингвально равна 25—30%. После аппликации Нд. на кожу пик концентрации Н. достигается медленно — ко 2-му часу и составляет ~1 нг/мл, затем она снижается и через 6 ч (в среднем) становится ниже терапевтического уровня. Такой субтерапевтический уровень поддерживается вплоть до 24 ч после наложения пластыря. Следовательно, поддержание плато постоянной концентрации Н. не всегда обеспечивается, что указывает на неравномерность биоусвояемости Н. через кожу из системы. Длительное применение Нд. у ряда больных выявило нестабильность биоусвояемости Н.

Применение. Пластырь наклеивают на кожу чаще всего спереди на грудную клетку один раз в сутки. Начинают с 25 мг (Нд. с 10 см<sup>2</sup>); затем дозу увеличивают до 50 мг (Нд. с 20 см<sup>2</sup>).

Показания. Предупреждение частых приступов стенокардии напряжения и покоя, требующих частого приема сублингвальных таблеток Н. при хорошей переносимости и эффекте Н.

Противопоказания. Гиперчувствительность к нитратам; состояние шока или коллапса, тяжелая гипотония; осторожно — при свежем инфаркте миокарда или острой сердечной недоста-



точности (сердечной астме); осторожно — при беременности; если необходима электрическая дефибрилляция, пластырь предварительно удаляют.

Раствор нитроглицерина водный для внутривенного введения. Патентованные названия: Нитростат\* в/в (Nitrostat in v.), тридил\* и др.

Представляет собой ампулы с готовым стерильным раствором нитроглицерина (Н.) на 5% водном растворе по 5—10 мл, в которых Н. содержится в количестве 0,8—5 мг/мл.

Применение. Исходный раствор в ампулах должен быть предварительно до его применения разбавлен либо стерильным изотоническим раствором натрия хлорида либо 5% водным раствором декстрозы до концентрации 60—240—300 мкг/мл. Отечественный препарат содержит в ампулах 2 мл 1% раствора Н. В ряде зарубежных стран готовят раствор Н. ex tempore, например, из расчета 500 мкг на 30 мл воды. Раствор стерилизуют, пропуская через микропористый фильтр. Категорически запрещается добавление обычного 1% спиртового раствора Н. (предназначенного только для приема внутрь) в стерильные растворы для в/в введения без специальной (!) стерилизации. Введение в/в начинают с 5—10 мкг/мин с помощью специального микронасоса. Скорость введения увеличивают постепенно через каждые 5 мин на 10 мкг/мин, пока не достигают желаемого эффекта; далее поддерживают ту же скорость введения.

Обычная терапевтическая скорость введения составляет 50—100 мкг/мин, а максимально используемая при тщательном контроле — 350 мкг/мин. Необходимо иметь в виду, что при прохождении раствора Н. через стандартные поливинилхлоридные трубки (в системе для в/в введения) около 20—80% Н. адсорбируется на их стенках. Это затрудняет дозирование Н. при в/в введении.

При введении в/в существует опасность развития тяжелой гипотонии, требующей немедленного введения адреномиметических средств (мезатон и др.).

Показания для в/в введения Н. Нестабильная стенокардия, рефрактерная к другим антиангинальным препаратам и другим лекарственным формам Н.; инфаркт миокарда в первые сутки; сердечная недостаточность при ИБС, митральной регургитации, дефекте межжелудочковой перегородки (острая декомпенсация при этих заболеваниях); в кардиальной хирургии, в частности при аортокоронарном шунтировании с использованием гипотермии; при замещении аортальных и митральных клапанов, когда сердечный индекс ниже  $2,8 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$  и периферическом сопротивлении сосудов  $1200 \text{ дин}/(\text{с} \cdot \text{см}^{-5})$ , иногда комбинируют с гидралазином.

Противопоказания (общие) к назначению Н.: 1) плохая индивидуальная переносимость препарата (головная боль, гипотония, тахикардия); 2) острый инфаркт миокарда, протекающий с гипотонией, коллапсом; 3) кровоизлияние в мозг; 4) повышенное внутричерепное давление.

Долгодействующие нитраты (кроме Н.). Хотя такого рода препараты широко рекламируются, их эффект в обычно рекомендуемых дозах носит чисто суггестивный характер: отмечает-



ся воздействие транквилизаторов, седативных средств и даже нитроглицерина, который фирмы вводят в «комплексные» таблетки. Исключение представляет изосорбида динитрат и, может быть, пентаэритритола тетранитрат. При длительном применении долгодействующих нитратов, например через 2 нед, может развиться толерантность (снижение эффективности). Перекрестная толерантность к другим нитратам может привести к уменьшению эффективности, например, нитроглицерина. Толерантность исчезает через 3—5 дней или максимально через 2 нед после прекращения приема нитратов.

**Эринит (Erynitum).** Пентаэритритола тетранитрат (Pentaerythritol tetranitrate). Патентованные названия: эринит (Erynitum), нитропентон (Nitropenton, ВНР) и др. Химическое название: пентаэритритола тетранитрат. Таблетки по 10 и 20 мг, а долгодействующая форма (Duotrate, Metranil, Dilcoran-80)—от 30 до 80 мг.

Ф-динамика подобна ф-динамике нитроглицерина, однако в связи с особенностями метаболизма мало выражена.

Ф-кинетика. После приема 10—50 мг в крови обнаруживают от 100 пкг/мл до 10 нг/мл различных метаболитов в течение 4 ч. Из метаболитов в крови образуются моно- и динитраты. В печени препарат быстро метаболизируется, соединяясь с глюкуроновой кислотой. В течение 24 ч экскретируется 22% принятой дозы. Применяют внутрь через 4—6 ч, а пролонгированную форму—через 12 ч. Для многих больных прием 10—20 мг обычно недостаточен. Прием таблеток сублингвально для купирования приступа стенокардии нецелесообразен.

**Тетранитрат эритритила\*** (Erithrityl tetranitrate). Патентованные названия: Cordilate и др. Химическое название: тетранитрат эритритила. Таблетки по 5; 10 и 15 мг для сублингвального применения и 15; 60 мг для приема внутрь. Антиангинальный эффект не отличается от эффекта плацебо.

**Нитросорбид (Nitrosorbidum),** изосорбида динитрат (Isosorbide Dinitrate) (ИД). Патентованные названия: Carvasin, Corodil, Isorbid, Isordil, Laserdil, Rigedal, Risordan, Sorbangil, Sorbitrate, Vascardyn и др.). Химическое название: изосорбида динитрат. Таблетки 5; 10 и 20 мг для приема внутрь, а также 2,5 и 5 мг для сублингвального приема. Таблетки пролонгированного действия по 20 и 40 мг (изо-мак, изо-мак ретард, изо-кет, изо-кет ретард). Мазь в тубах.

Ф-динамика подобна ф-динамике нитроглицерина.

Вазодилатирующий эффект ИД проявляется на уровне как мелких, так и крупных периферических артерий. О снижении потребности миокарда в кислороде можно судить по снижению систолического давления, времени выброса левого желудочка, уменьшению размеров левого желудочка и тройного производного (частота сердечбиений, систолическое давление и время выброса левого желудочка) на 21%. Препарат улучшает сократимость миокарда в зоне гипоксии и асинергии. Ударный объем и конечный диастолический объем левого желудочка уменьшаются так же, как и минутный объем у ряда больных, однако при сердечной недостаточности сниженный минутный объем может увеличиваться за счет тахикардии, что требует в ряде случаев одновременного назначения сердечных гликозидов и диуретиков.



Средняя продолжительность гемодинамического и антиангинального эффекта таблеток ИД по 10 мг составляет  $3,9 \pm 0,2$  ч.

Ф-кинетика. После приема внутрь обычных таблеток биоусвояемость составляет 58% от принятой дозы, а таблеток пролонгированного действия — 43%. Период полувыведения при сублингвальном приеме 30—50 мин, а после приема внутрь — 10 мг — 1,83 ч. Препарат быстро метаболизируется при первом прохождении через печень с помощью глутатион-S-трансферазы. Из метаболитов ИД известны 2- и 5-мононитраты изосорбида, причем доказан интенсивный внепеченочный метаболизм препарата. После приема сублингвально 5 мг абсорбция ИД быстрая и концентрация в крови через 15 мин  $8,9 \pm 3,1$  нг/мл (максимально 20 нг/мл), но уже через 2 ч —  $0,8 \pm 0,3$  нг/мл. После приема внутрь 5 мг концентрации через 30 мин  $3,1 \pm 0,7$  нг/мл, но уже через 2 ч  $0,7 \pm 0,2$  нг/мл. После приема внутрь 10 мг максимальная концентрация достигается через 1,9 ч и равна 7,26 нг/мл. При приеме таблеток пролонгированного действия максимальная концентрация отмечается через 40 мин и составляет  $1,4 \pm 1,2$  нг/мл; она сохраняется от 1 до 6 ч.

Период полувыведения ( $t_{1/2\beta}$ ) — 1,83 ч.

Метаболиты ИД (2- и 5-мононитраты изосорбида) вазоактивны, но в меньшей степени, чем ИД. Элиминация 5-мононитрата медленнее ИД: его  $t_{1/2\beta}$  равен 5 ч, а 2-мононитрата —  $2\frac{1}{2}$  ч. Биоусвояемость ИД при местной аппликации на кожу составляет 30%. Концентрация в плазме около 7 нг/мл сохраняется в течение 6 ч. Максимально определяется ИД у больных через 24 ч, однако имеют место существенные колебания концентрации как в течение суток, так и в продолжительности. Отсутствует линейная связь между концентрацией ИД и его гемодинамическим эффектом. При длительном приеме ИД повышается стационарный уровень концентрации в крови, по-видимому, имеет место кумуляция метаболитов. Между площадью под кривой «концентрация — время» и антиангинальным эффектом существует слабо положительная корреляция только после однократного приема. При длительном регулярном приеме ИД (6 нед и более), несмотря на повышение концентрации ИД в крови, более чем у 50% больных может развиваться толерантность к антиангинальному, а у большинства больных — к гемодинамическому эффекту ИД. Через 3—5 дней отмены ИД эффект обычно восстанавливается. Пик концентрации у отдельных больных различается более чем в 2 раза после приема одной и той же дозы. Иногда можно наблюдать два и три пика концентрации. Как и нитроглицерин, ИД способен проникать через кожу.

Применение. Препарат назначают для профилактики приступов при стабильной стенокардии напряжения по 10—20 мг 3—4, иногда до 6 раз в сутки. Иногда разовую дозу приходится увеличивать до 30 и даже 40 мг. Таблетки пролонгированного действия назначают 2—3 раза в день. Имеются, кроме того, таблетки, содержащие изосорбида-5-мононитрат по 50 мг, а таблетки под названием «моно-мак» по 20 и 40 мг. Сублингвально принятый препарат может купировать приступ стенокардии, но медленнее, чем нитроглицерин, — через 3—5 мин. Мазь в тубах накладывают по 100 мг на  $400\text{ см}^2$  передней поверхности грудной клетки.



Динитросорбилонг (Dinitrosorbilong) (ДНЛ) — отечественный препарат изосорбида динитрата (ИД) пролонгированного действия в виде сополимерных пластинок, содержащих по 20 и 40 мг ИД.

**Ф-динамика.** Аппликация пластинки на слизистую оболочку десны обуславливает гемодинамический и антиангинальный эффект через 10—15 мин. Максимальный эффект достигается через 2 ч, причем он на  $16 \pm 7\%$  превышает максимальный эффект таблеток ИД после приема внутрь. Средняя продолжительность эффекта в дозе 20 мг —  $6,1 \pm 0,2$  ч, а в дозе 40 мг — более 8—10 ч.

Характерно, что эффект ДНЛ не только более продолжительный, но и более равномерный, чем таблеток ИД.

**Ф-кинетика.** Биодоступность ДНЛ равна 80—100%, а относительная биодоступность ДНЛ при аппликации на десну по сравнению с таблетками ИД, принятыми внутрь (нитросорбида), составляет 491%. Пластика ДНЛ рассасывается на слизистой оболочке верхней десны через 3,5—12 ч и более (в среднем 7,3 ч). Максимальная концентрация ИД в среднем равна 41,2 нг/мл (23,8—56,7 нг/мл), т. е. более чем в 5 раз выше, чем при приеме таблеток нитросорбида внутрь (7,26 нг/мл). Среднее значение площади под кривой «концентрация—время» (АИС) равна 219 (нг·ч)/мл — от 165 до 346 (нг·ч)/мл, что в 13 раз превышает АИС для таблеток нитросорбида. Среднее время удержания ИД, т. е. средняя продолжительность нахождения препарата в организме от момента его введения, после аппликации ДНЛ составляет 9,28 ч (что обусловлено замедленным всасыванием ИД), а после приема таблеток нитросорбида внутрь (10 мг) — 2,85 ч. Распределение и элиминация ИД не зависят от используемой лекарственной формы (для ДНЛ — 1,5 ч).

**Применение.** Предварительно больному дают таблетку 10 мг нитросорбида внутрь для определения переносимости ИД. При хорошей переносимости ИД на слизистую оболочку верхней десны над клыками или малыми коренными зубами наклеивают пластинку ДНЛ 20 мг, которая быстро приклеивается к десне. В первые 1—2 дня после аппликации ДНЛ может возникать головная боль, в последующие дни постепенно исчезающая у большинства больных, если они хорошо переносят таблетки нитросорбида. В месте аппликации больные нередко отмечают ощущение «легкого холодка» (как при приеме таблеток с ментолом). При наклеивании ДНЛ под съемный зубной протез на верхнюю десну можно получить особенно продолжительный эффект. В случаях хорошей переносимости ДНЛ 20 мг при необходимости назначают ДНЛ 2—3 раза в день либо переходят к ДНЛ по 40 мг, который назначают 1—2 раза в сутки.

**Показания.** Стенокардия напряжения III—IV функционального класса, нуждающаяся в длительном приеме ИД; хроническая сердечная недостаточность, требующая назначения нитратов в комплексной терапии.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА.** Производные пурина в качестве антиангинальных средств назначают с большой осторожностью, в частности эуфиллин — при специальных показаниях, а именно при сопутствующей сердечной астме, сопровождающейся бронхоспазмом, при хроническом бронхите с астмоидным компонен-



том, легочно-сердечной недостаточности, в ранних стадиях мозгового инсульта. Пуриновые производные повышают сократительную активность миокарда (положительный инотропный эффект), сопровождающуюся относительным увеличением потребности миокарда в кислороде. Пуриновые соединения, по-видимому, действуют антагонистично по отношению к антиангинальным средствам, имеющим в основе аденозиновый механизм влияния на коронарное кровоснабжение (лидофлазин, гексобендин, дипиридамо́л).

**Эуфиллин (Euphyllinum) (Э.).** Патентованные названия: Aminopcardil, Aminophyllum, Diaphyllum, Genophyllin и др. Представляет собой комбинацию теофиллина с 1,2-этилендиаминном. Кроме того, известны таблетки пролонгированного действия (тео-дур, эуфиллин ретард, филлоконтин-континус и др.). Таблетки Э. по 0,1—0,15 г для приема внутрь, ампулы по 10 мл 2,4% раствора для в/в введения, ампулы по 1 мл 24% раствора для в/м введения.

**Ф-динамика.** Э. вызывает ингибирование фосфодиэстеразы и накопление в миокарде циклического АМФ (3', 5'-аденозинмонофосфата)—цАМФ, что приводит к усилению гликогенолиза и стимуляции метаболизма. Усиливает сократительную функцию миокарда (без адекватного увеличения коронарного кровоснабжения), уменьшает продолжительность фазы напряжения при одновременном удлинении фазы быстрого изгнания левого желудочка, кратковременно увеличивает минутный объем, работу сердца на фоне относительной тахикардии; увеличивает электрическую нестабильность миокарда. В то же время понижает давление в системе легочной артерии, увеличивает почечный кровоток, оказывает диуретическое действие (за счет выведения с мочой воды, ионов натрия и хлора), а также бронхолитическое действие.

**Тормозит агрегацию тромбоцитов.**

**Ф-кинетика.** После приема внутрь 0,3 г Э. концентрация теофиллина в плазме составляет 0,004 г/л и держится на этом уровне в течение 4—5 ч, далее снижается, и через 10 ч препарат не определяется. При введении в виде свечи 0,5 г Э. абсорбция проходит медленно, и концентрация в плазме достигает к 4-му часу максимально 0,0025 г/л, но сохраняется до 10 ч. При в/м введении 0,24 г Э. концентрация в плазме поддерживается на уровне 0,0065 г/л в течение 4,5—5 ч. После в/в введения 0,3 г максимальная концентрация 0,007 г/л отмечается через 15 мин, но затем быстро снижается, сохраняясь в течение 6—7 ч. Большая часть Э. метаболизируется в печени в 1'- и 1,3-диметилмочевую кислоту; метаболит и неизмененный теофиллин выделяются в основном с мочой. Терапевтическая концентрация теофиллина в плазме крови составляет 5—15 мкг/мл, а при концентрации 35 мкг/мл велика опасность развития угрожающей аритмии. При необходимости длительной инфузии Э. (аминофиллина) следует учитывать состояние больных: при наличии сердечной астмы у лиц моложе 50 лет скорость инфузии должна составлять 0,9 мг/(кг·ч), при сердечной декомпенсации—0,4 мкг/(кг·ч) (мужчинам) и 0,6 мкг/(кг·ч) (женщинам), при нарушении функции печени—0,25 мг/(кг·ч) (мужчинам) и 0,4 мг/(кг·ч) (женщинам), при сочетании сердечной декомпенсации с наруше-



нием функции печени — соответственно 0,1 (мужчинам) и 0,3 (женщинам).

**Применение.** Только по специальным показаниям (см. выше). Внутрь назначают в таблетках, порошках по 0,1—0,15 г 2—3 раза в день после еды; в/в — по 5—10 мл 2,4% раствора Э. после разведения в 10—20 мл 20% либо 40% раствора глюкозы. Вливание производят медленно (0,24 г в течение 4—6 мин), лучше капельно (с 250—500 мл 5% раствора глюкозы) в течение нескольких часов (2—2½ ч); в/м вводят по 1 мл 24% раствора (инъекции болезненны). Для микроклизм берут 0,3—0,5 г на 20—25 мл теплой воды.

**Противопоказания.** Распространенный атеросклероз коронарных артерий (за исключением специальных показаний), значительное понижение АД (особенно противопоказано в/в введение), пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, острый инфаркт миокарда, осложненный сердечной недостаточностью и нарушениями сердечного ритма.

**Ксантинола никотинат** (Xantinoli Nicotinas) (КН). Патентованные названия: компламин (СФРЮ), ксавин (ВНР), теоникол и др. Химическое название: 7-[2-окси-3(N-метил-β-оксиптил-амино)-пропил] теofilлина никотинат. Таблетки (драже) по 0,15 г, ампулы по 2 мл 15% раствора и по 10 мл 15% раствора (для капельного введения). Препарат сочетает свойства теofilлина и никотиновой кислоты.

**Ф-динамика** (см. *Эуфиллин*). КН вызывает понижение сосудистого тонуса, нормализацию липидного обмена, содержания фибриногена в крови, увеличение времени реакции образования тромбопластина и тромбина через 30 мин после однократного введения 300 мг КН в/м (в течение 60 мин). После введения КН наблюдались тенденция к улучшению фазовой структуры систолы обоих желудочков сердца и снижение сопротивления в системе легочной артерии. Препарат вызывает кратковременную дилатацию церебральных сосудов, но одновременно затрудняет отток крови в мозговые вены. При в/в введении 300 мг может вызвать учащение сердцебиений на 5—7 в 1 мин, повышение систолического давления на 13 мм рт. ст., увеличение кровоснабжения конечностей в течение 30 мин. При в/м введении эффект наступал через 5—10 мин, а при приеме внутрь — через 30—40 мин. Все гемодинамические изменения после приема КН внутрь менее выражены.

**Применение.** По 1 таблетке (0,15 г) 3 раза в день, можно увеличивать дозу до 2—4 таблеток 3 раза в день; в/м вводят по 2 мл 15% раствора, в/в — капельно по 10 мл 15% раствора, разведенного в 500 мл 5% раствора глюкозы, в течение 3—4 ч.

**Показания.** Сочетание нечастой стенокардии напряжения с атеросклерозом периферических сосудов, синдромом перемежающейся хромоты; сопутствующее ИБС, нарушение мозгового кровообращения; болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия, мигрень, синдром Меньера.

**Противопоказания** (см. также *Эуфиллин*). Недостаточность кровообращения, высокая гипертензия; нельзя комбинировать с гипотензивными средствами; интракраниальные застои.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА.** Сохраняют значение как



средства для купирования приступов стенокардии и в меньшей степени для их профилактики. В кардиологии в основном используют папаверин и но-шпу.

Папаверин (Papaverinum) (П.) представляет собой алкалоид, содержащийся в опи. Однако применяют синтетический гидрохлорид. Химическое название: 6,7-диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид. Таблетки по 0,04 г, ампулы по 1—2 мл 1—2% раствора.

Ф-динамика. Подобно эуфиллину вызывает ингибирование фосфодиэстеразы и накопление ее, а также цАМФ в миокарде и коронарных артериях. Такой эффект по времени предшествует наступлению спазмолитического действия П. на гладкую мускулатуру. По-видимому, препарат тормозит усвоение аденозина миокардом; в больших дозах, особенно в условиях высокогорья, он может вызвать выраженный гипотензивный эффект; оказывает возбуждающее действие на миокард, приводит к замедлению атриовентрикулярной проводимости. Имеются указания на отрицательный инотропный эффект препарата (ухудшение сократительной функции миокарда). Изменения гемодинамики под влиянием П. зависят от ее исходного состояния: при исходно повышенных показателях наступают урежение сердцебиений, укорочение систолы, уменьшение конечного диастолического давления, минутного и ударного объема сердца. Однако при сниженном исходном минутном и ударном объеме сердца П. вызывает увеличение этих показателей. Гемодинамические изменения после в/м введения П. наступают в среднем через 30 мин.

Ф-кинетика. П. подвергается интенсивному метаболизму в печени после приема его внутрь и первого прохождения через печень. Концентрация П. в крови после приема внутрь 150 мг достигает через 30 мин максимального уровня—254 нг/мл, но затем быстро снижается и через 4 и 6 ч достигает 33,6—7,1 нг/мл. Биодоступность препарата хорошая. Период полувыведения равен 1—3 ч. Известно, что П. устойчиво связывается с альбумином сыворотки крови.

Применение. Парентерально—п/к, в/м, редко в/в 1—2 мл 2% раствора; внутрь—по 0,04—0,08 г 3—4 раза в день.

Показания. Купирование приступов стенокардии, не поддающихся действию нитроглицерина,—п/к, в/м, редко в/в в сочетании с промедолом или морфином; профилактика приступов стенокардии—внутрь. Однако исследования двойным слепым методом не подтверждают эффективность даже больших доз П. для профилактики приступов стенокардии.

Противопоказания. Нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Но-шпа (Nospanum) (НШ). Патентованные названия: Drotaverinum, Drotaverine. Но-шпа в переводе с венгерского означает «нет спазмов». Отличается от папаверина заменой 4 остатков метилового спирта остатками этилового спирта. Химическое название: 1-(3,4-диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид. Таблетки по 0,04 г, ампулы по 2 мл 2% раствора.

Ф-динамика. НШ оказывает спазмолитическое действие, по механизму подобное папаверину, но в несколько раз более сильное, на гладкие мышцы сосудов, кишечника, желчных



путей, бронхов. НШ вызывает умеренное снижение АД, повышение минутного объема сердца, уменьшает работу левого желудочка. О влиянии на коронарный кровоток в эксперименте на животных получены противоречивые данные.

**Применение.** По 2 мл 2% раствора при затяжных приступах стенокардии, не поддающихся купированию нитроглицерином. С целью профилактики стенокардии назначают 0,04—0,08 г 3 раза в день, увеличивая дозу до 8 таблеток в день.

**Показания.** Начальные формы ИБС; ИБС с умеренной гипотонией, сопутствующие ИБС спастические состояния желчных путей, кишечника, хронический гастрит, перемежающаяся хромота в связи с атеросклерозом периферических артерий.

**Противопоказания.** Гипертрофия предстательной железы, глаукома. В практической медицине нашли широкое применение различные комбинации папаверина или но-шпы с никотиновой кислотой (например, нитроглицерин, никодинал). Сомнительное значение в кардиологии имеют другие комбинированные препараты этих соединений.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ.** Не все препараты этой подгруппы сохранили свое значение. По химической структуре они близки к адреналину, однако модификация структуры адреналина, притом весьма значительная, привела к существенному фармакологическому отличию, в частности, к потере адреномиметической и сосудосуживающей активности и появлению сосудорасширяющего действия.

**Лидофлазин (Lidoflazinum) (Л.).** Патентованные названия: Clinium, Ordiflazine и др. Получил это название, так как по строению близок к лидокаину. Химическое название: 4-[4,4-бис-(парафторфенил) - бутил] - 1 - пиперазинил - ацето - 2',6' - ксилидид. Таблетки по 0,06 г.

**Ф-динамика.** У человека не вызывает коронарорасширяющего эффекта. Вместе с тем при длительном применении увеличивает коллатеральный кровоток. Такое действие Л. связывают с его щадящим эффектом в отношении аденозина в миокарде и с изменением чувствительности гладких мышц к прямому и непрямому эффекту аденозина. Тем самым повышается вазодилататорный эффект аденозина и АТФ на уровне коронарных коллатералей, улучшается авторегуляция (перераспределение) коронарного кровоснабжения. На метаболизм миокарда, частоту и силу сердечных сокращений Л. не влияет. Уменьшает влияние эмоционального стресса на коронарное кровоснабжение и увеличивает толерантность к нагрузкам. Выраженный фармакодинамический эффект наступает только после приема больших доз Л. в течение длительного времени — более 2 мес.

**Ф-кинетика** мало изучена. Биосвояемость Л. хорошая при приеме внутрь.

**Применение.** Эффект может быть достигнут при приеме Л. внутрь в дозе 240—360 мг в сутки (в 2—3 приема). Лечение должно быть длительным — не менее 2 мес.

**Показание.** ИБС с нечастыми приступами стенокардии на почве локальных стенозов одной из основных ветвей при недостаточно развитой коллатеральной системе.



**Противопоказания.** Распространенный атеросклероз коронарных артерий, острый инфаркт миокарда, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Л. не следует назначать беременным.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМЕНА.** Карбокромен (Carbocromenum) (К.). Патентованные названия: интенсалин (Intensalin), интенкордин (Intencordin) и др. Химическое название: 3-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-4-метил-7-(карбэтоксиметокси)-2-оксо-(1,2-хромена) гидрохлорид. Таблетки по 0,075 и 0,15 г; ампулы по 0,04 г сухого (лиофилизированного) препарата, который перед употреблением разводят в воде для инъекций.

**Ф-динамика.** К. увеличивает коронарный кровоток, при длительном применении способствует развитию коронарных коллатералей, улучшает состояние микроциркуляции в миокарде. Влияние на метаболизм миокарда связывают с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением вследствие этого цАДФ. На АД, частоту сердечных сокращений К. не влияет. Отмечается умеренный по силе положительный инотропный эффект — небольшое увеличение минутного объема сердца, а также снижение периферического сопротивления. После быстрого в/в введения в экспериментах на собаках в течение первых  $1\frac{1}{2}$ —2 мин увеличивалось потребление миокардом кислорода, которое в дальнейшем компенсировалось увеличением коллатерального кровотока и коронарорасширяющим эффектом К. Следовательно, при стенозирующем распространенном атеросклерозе коронарных артерий, когда не приходится рассчитывать на дополнительные компенсаторные возможности коронарных коллатералей, имеется риск усугубления кислородной недостаточности в миокарде.

**Ф-кинетика.** После приема внутрь или введения в/в К. быстро гидролизуются в кислый метаболит. Биодоступность К. после приема внутрь составляет в среднем 28% от принятой дозы при длительном применении. Средняя концентрация метаболита 0,06 мкг/мл, а пик концентрации после приема внутрь достигает 0,9 мкг/мл. Метаболит К. не кумулируется в организме. Константа абсорбции К. составляет  $1,60\text{ ч}^{-1}$ , константа элиминации —  $0,820\text{ ч}^{-1}$ , кажущийся объем распределения (V) равен 1,53 л/кг, при приеме препарата внутрь 2,28 мг/кг, а при в/в введении — V метаболита равен 0,44 л/кг.

**Применение.** Внутрь по 150 мг 3 раза в день после еды в течение нескольких недель — месяцев (до 6 мес); в/в вводят 40 мг медленно (в течение 5 мин) в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

**Показания.** ИБС со стенокардией напряжения при локальных стенозах одной — двух коронарных ветвей и стабильном течении заболевания.

**Противопоказания.** ИБС со стенокардией напряжения и покоя вследствие распространенного стенозирующего атеросклероза во всех основных коронарных ветвях. К. не следует назначать при язвенной болезни желудка, частых обострениях хронического гастрита, заболеваниях печени и почечной недостаточности.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА.** Дипиридамола (Dipiridamol) (Д.). Патентованные названия: курантил (Curantil, ГДР), Persantin (ФРГ). Химическое название: 2,6-бис-[бис-( $\beta$ -оксиэтил)-



амино]-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо-[5,4-d-пиримидин]. Таблетки (драже) по 0,025 и 0,075 г; ампулы по 2 мл 0,5% раствора.

**Ф-динамика.** Данные о Д. носят подчас противоречивый характер. Д. понижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей, артериол; вызывает рост коллатералей, может увеличивать коллатеральный кровоток. Однако общего увеличения коронарного кровотока у больных ИБС с выраженным атеросклерозом коронарных артерий не наблюдается в отличие от людей с нормальными коронарными артериями. Д. оказывает положительное инотропное действие: улучшает сократимость миокарда. Вызывает увеличение концентрации аденозина в миокарде и увеличивает синтез в нем АТФ. При в/в введении больших доз Д. может вызывать отрицательный эффект в зоне недостаточного кровоснабжения миокарда. Не исключено, что это возникает как следствие феномена «обкрадывания», т. е. неблагоприятного перераспределения крови через коронарные коллатерали от ишемизированного участка в другие отделы миокарда. На этом основании даже предложен тест с в/в введением Д. на выявление скрытой коронарной недостаточности. Препарат уменьшает общее периферическое сопротивление и несколько понижает системное АД. Важное значение придается способности Д. тормозить агрегацию тромбоцитов и тем самым улучшать микроциркуляцию в миокарде.

**Применение.** Внутрь 225 мг в сутки в три приема длительно — в течение нескольких недель и даже месяцев.

**Показания.** ИБС со стенокардией напряжения. В качестве антиагрегационного средства.

**Противопоказание.** Распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

**МОЛСИДОМИН** (Molsidomine) (Мс.). Патентованные названия: корватон (Corvaton), сиднофарм (Sydnopharm). Химическое название: N-этоксикарбонил-3-морфиносиднонимин. Таблетки по 2 мг.

**Ф-динамика.** Фармакологически неактивен. После метаболизма в печени превращается в вазоактивные и антиагрегационные соединения Син-1, т. е. 3-морфолино-сиднонимин, и Син-1а, т. е. N-морфолино-N-аминоацетонитрил. Они уменьшают рабочую нагрузку на сердце благодаря уменьшению периферического венозного сопротивления, увеличению эластичности больших артериальных сосудов, уменьшению давления наполнения левого желудочка и снижению напряжения стенки миокарда. В результате уменьшается диаметр сердца, снижается потребность миокарда в кислороде. Препарат улучшает коллатеральный кровоток, оказывает антиангинальное действие при сублингвальном и пероральном приеме. Начало антиангинального эффекта при сублингвальном приеме через 2—6—10 мин, продолжительность — до 5—7 ч. Мс. не снижает АД в ортостазе. При длительном приеме (6 нед) к нему развивается толерантность.

**Ф-кинетика.** Абсорбция в желудочно-кишечном тракте быстрая. Максимальная концентрация в крови — 4,4 мкг/мл через 1 ч. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) равен  $3\frac{1}{2}$  ч. При в/в введении кривая концентрации биэкспоненциальная:  $t_{1/2\alpha}$  (быстрая фаза) 3 мин,  $t_{1/2\beta}$  (медленная фаза) — 67 мин. С мочой в течение 24 ч экскретируется 85% принятой дозы.



Применение. Внутрь  $\frac{1}{2}$ —1 таблетку (1—2 мг) после еды 2—3 раза в день; сублингвально  $\frac{1}{2}$ —1 таблетку. Можно комбинировать с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Показания. Профилактика приступов стенокардии (прием внутрь), купирование приступов стенокардии при плохой переносимости нитроглицерина (сублингвально).

Противопоказания. Кардиогенный шок, тяжелая гипотония. В этой связи осторожное применение при остром инфаркте миокарда.

### АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Антагонисты кальция называют также «блокаторами медленных каналов» или «блокаторами входа ионов кальция». Роль ионов кальция: а) в стимуляции сокращений миокарда и гладких мышц, т. е. в положительном инотропном эффекте, в частности при применении сердечных гликозидов, симпатомиметических аминов и ксантинов; б) в положительном хронотропном эффекте миокарда, в генезе экстрасистол. Ионные каналы представляют собой макромолекулярные белки, которые рассекают мембраны клеток, состоящие в основном из липидных бислоев (молекул фосфолипидов). По ионным каналам происходит движение ионов внутрь клетки миофибриллы и из клетки наружу. Эти каналы высокоспецифичны для определенных ионов. Доступ ионов в каналы контролируется специальными участками канальцевых протеинов, называемыми воротами благодаря их конформационным изменениям. Различают два основных вида ионных каналов: а) регулирующие деполаризацией, т. е. открывающиеся во время фазы деполаризации миофибриллы; б) регулирующие стимуляцией различных рецепторов. В частности,  $\alpha$ -рецепторная адренергическая стимуляция вызывает повышение входа кальция внутрь клетки, действуя через постсинаптические  $\alpha_1$ -рецепторы (могут ингибироваться празозином) и  $\alpha_2$ -рецепторы (ингибируются антагонистами кальция и йохимбином).

Кальциевые каналы характеризуются следующими особенностями: а) каждый канал пропускает около 30 000 ионов кальция в 1 с; б) они относительно селективны, так как через некоторые из них поступают также ионы натрия, бария, стронция, водорода; в) диаметр пор каналов около 0,3—0,5 нм; г) по сравнению с натриевыми каналами медленно активируются; их порог активации от —30 до 40 мВт, а натриевых — 60—70 мВт; д) некоторые из них чувствительны к изменениям уровня цАМФ, т. е. контролируются фосфорилированием; е) функция каналов изменяется под влиянием ряда неорганических (ионы кобальта, марганца, никеля) и органических ингибиторов (лекарственных препаратов — ингибиторов кальция).

Кальциевые каналы обнаружены: в синоатриальных, атрио-вентрикулярных проводящих путях, волокнах Пуркинье, в миофибриллах миокарда, в гладкомышечных клетках сосудов, в скелетных мышцах (в них возбуждение в большей степени связано с входящими натриевыми каналами).

Органические ингибиторы медленных кальциевых каналов, используемые в качестве лекарственных средств, реагируют со специфическими местами связывания на



мембране клеток по аналогии связывания  $\beta$ -адренергических агонистов и антагонистов со специфическими рецепторами. Взаимодействие антагонистов кальция (АК) с рецепторами гетерогенно и приводит либо к уменьшению функционирующих медленных каналов, либо к снижению проводимости каналов, либо к изменению кинетики каналов. Например, верапамил изменяет кинетику каналов, благодаря удлинению времени восстановления после каждой деполяризации, а нифедипин, не влияя на кинетику каналов, уменьшает количество функционирующих каналов.

АК обладают различной тканевой специфичностью:

— нифедипин: гладкие мышцы сосудов (ГМС) > миокард, узловая (проводящая) ткань (УТ);

— верапамил: УТ > миокард = ГМС;

— дилтиазем: ГМС > УТ = миокард;

— циннаризин: ГМС > миокард > УТ.

С учетом тканевой специфичности АК способны в той или иной степени оказывать: 1) антиангинальное действие вследствие: а) уменьшения посленагрузки на сердце из-за снижения сопротивления в системных сосудах; б) прямого отрицательного инотропного действия на миокард, снижения уровня окислительно-восстановительных процессов и, следовательно, уменьшения механической работы сердца. Это осуществляется путем торможения поступления ионов кальция в миофибриллы и ингибирования активируемой кальцием миофибриллярной АТФазы. Определенное значение имеет также влияние АК на связывание кальмадулина с ионами кальция внутри миофибриллы, от чего зависит активация протеинкиназы, а следовательно, уровень фосфорилирования в миозине; в) снижения преднагрузки из-за влияния на венозный тонус и возврат крови к сердцу; г) улучшения функционального состояния левого желудочка не только из-за уменьшения преднагрузки и посленагрузки, но и улучшения перфузии миокарда при ишемии, так как АК снимают спазм коронарных артерий, улучшают микроциркуляцию (например, нифедипин); 2) антиаритмический эффект (см. главу V); 3) гипотензивный эффект (см. главу VII).

Химически АК являются неоднородной группой: 1) производные папаверина; верапамил, Д-600\*, тиапамил\*, фендилин\* (малоэффективен при стенокардии); 2) производные дигидропиридина; нифедипин, нитрендипин\*, нимодипин\*, фелодипин\* и др.; 3) производные бензотиазипина: дилтиазем\*; 4) производные пиперазина; лидофлазин\* (см. Вазодилататоры), циннаризин (применяется при церебральных нарушениях), флунаризин\*, 5) другие: бебридил\*, прениламин (неэффективен при стенокардии), теродилин\*, пергексиллин\* (дает много побочных явлений).

Практическое применение в качестве антиангинальных средств нашли главным образом верапамил и нифедипин. Определенный интерес вызывают дилтиазем, отечественный фенидон и некоторые другие препараты.

Верапамил (Verapamilum) (В.). Патентованные названия: изоптин (Isoptin), Iproveratril, Verapamil, финоптин (Finoptin) и др. Химическое название: 5-[3,4-диметоксифенэтил-метиламино]-2(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилвалеронитрила гидрохлорид. Препарат является синтетическим производным папаверина. Таблетки (драже) содержат 0,04 и 0,08 г, ампулы — 2 мл 0,25%



раствора (5 мл). Таблетки пролонгированного действия: Isoptin retard—по 120 мг; изоптин форте ретард или Isoptin RR—по 240 мг (недостаточно изучены).

Ф-динамика—см. описание группы и Антиаритмические средства. Препарат, возможно, увеличивает коллатеральный кровоток к зоне ишемии миокарда; по-видимому, улучшает сократительную функцию ишемизированных участков миокарда, не вызывает при этом депрессии не вовлеченных в ишемию участков миокарда. Оказывает отрицательное дромоторное действие: удлиняет PQ на 25% при высоких концентрациях в крови.

Ф-кинетика. В. хорошо абсорбируется при приеме внутрь (на 92%), но при первом же прохождении через печень значительная часть его превращается в 2 раза менее фармакологически активные монодеалкилированные метаболиты, в частности норверапамил, Д-620, Д-617. Биодоступность в конечном итоге составляет 10—25% от принятой дозы и индивидуально колеблется. Около 90% В. находится в плазме в связанном с белком состоянии. После в/в введения В. менее 5% его обнаруживают в крови через 10 мин, даже если доза была большой—4 мг/кг. Следовательно, после в/в введения эффект должен быть коротким—начало через 3—5 мин и окончание через 10—20 мин. Это соответствует данным о биэкспоненциальном характере кривой концентрации В: начальная быстрая фаза распределения ( $\alpha$ ) продолжается 18—35 мин, а следующая за ней медленная фаза элиминации ( $\beta$ ) имеет период полувыведения около 3—7 ч. Период полуэлиминации норверапамила, Д-620 и Д-617 больше, чем В. В результате через 8—10 ч после приема препарата концентрации метаболитов становятся выше концентрации В. Возможно, что метаболиты В. способны вызывать побочные явления при больших концентрациях их в крови.

После приема внутрь максимальная концентрация В. в крови отмечается через 1—2½ ч. Кажущийся объем распределения В. равен 315 л, а клиренс—1,6—5 л/мин. Длительный прием В. приводит к удлинению периода полуэлиминации (в среднем до 12 ч) и к снижению клиренса более чем в 2 раза. В результате отмечается подъем средней стационарной концентрации В. в крови почти в 2 раза. Следовательно, препарат способен кумулироваться в организме. Между логарифмом концентрации препарата в плазме крови и антиангинальным эффектом имеется положительная корреляция при коротком курсе. Однако она отсутствует как в отношении В., так и норверапамила при длительном применении (в течение 1 года). Это иногда объясняют метаболизмом стереоизомеров В. При приеме внутрь и медленной в/в инфузии препарата характерен относительно быстрый метаболизм L-изомера—в первые 45 мин. Возможно образование и метаболитов-антагонистов, у которых профиль концентрации—время подобен В. С этим может быть связано отставание отрицательного дромоторного эффекта В. (удлинение интервала PQ на ЭКГ) от начала достижения пика его концентрации в плазме. Средняя оптимальная терапевтическая концентрация В. в плазме крови 100 нг/мл. Приблизительно 70% дозы, принятой внутрь или введенной в/в, экскретируются через почки и 16% обнаруживаются в кале.

Применение. Внутрь по 80 мг через 8 ч (3 раза в день).



При необходимости дозу можно увеличивать через 2—3 дня до 480—600 мг в день и только по специальным показаниям при тщательном контроле — до 720 мг в день. Иногда первая (нагрузочная) доза В. может быть 120 мг, а далее по 80 мг 2—3—4 раза в день с постепенным увеличением. На очень высокую концентрацию препарата в крови, близкую к токсической, может указывать удлинение интервала PQ на ЭКГ, которую надо регистрировать регулярно при длительном лечении (опасность кумуляции препарата).

Биоусвояемость таблеток изоптина форте ретард 240 мг, по-видимому, ниже обычных таблеток, так как при стационарном состоянии концентрация достигает перед приемом очередной дозы в среднем 32 нг/мл, а после приема на максимуме действия — 83 нг/мл с большими индивидуальными колебаниями. Однако препарат обеспечивает пролонгацию гипотензивного эффекта, по-видимому, на 24 ч.

**Показания.** Профилактика приступов стенокардии напряжения, в том числе при сочетании с предсердной экстрасистолью и склонности к тахикардии. Вариантная форма стенокардии (стенокардия покоя, Принцметала). У больных с почечной недостаточностью и гипертонией используют как гипотензивные средства, особенно при гипертонических кризах, а также при умеренной гипертонии (по 80—160 мг 3 раза в день, а изоптин форте ретард в таблетках по 240 мг — 1—3 таблетки в день, т. е. до 480—720 мг в сутки). Гипертрофическая кардиомиопатия без мерцательной аритмии (начинают с 40 мг 3 раза в день; дозу постепенно увеличивают; максимальная доза до 720 мг). Суправентрикулярная аритмия, требующая медикаментозного лечения. При больших дозах В. нужен тщательный контроль из-за опасности кумуляции препарата и токсических явлений.

**Противопоказания.** Прогрессирующая сердечная недостаточность, нестабильная атриовентрикулярная блокада, поражения синусового узла, кардиогенный шок и другие состояния, при которых АД понижено. Необходимо избегать комбинации В. с  $\beta$ -адреноблокаторами из-за опасности потенцирования отрицательного инотропного эффекта и развития острой сердечной недостаточности, особенно при в/в введении: больным, длительно получающим пропранолол, в случаях левожелудочковой недостаточности, нарушений атриовентрикулярной проводимости и брадиаритмий. По той же причине В. следует с осторожностью применять в острой стадии инфаркта миокарда. В. не следует назначать при синдроме слабости синусового узла, при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта нужно с осторожностью сочетать с сердечными гликозидами, так как значительно замедляется экскреция последних и увеличивается опасность их токсического действия.

**Нифедипин (Nifedipin) (Нф.).** Другие патентованные названия: адалат (Adalat), фенигидин (Phenigidin), коринфар (Corinfar). Химическое строение: сложный диметиловый эфир 4-(2'-нитрофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты. Драже содержит 10 мг.

**Ф-динамика.** Как антагонист кальция уменьшает сократительную способность миофибрилл при сохранении реакции



сердца на симпатические импульсы. Нф. вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Антиангинальный эффект Нф. обусловлен снижением «посленагрузки», увеличением коронарного кровотока за счет прямой дилатации суженных участков сосудов и раскрытия коллатералей, снижения давления наполнения левого желудочка. Нф. вызывает вазодилатацию в дозах, которые не дают отрицательного инотропного эффекта, в отличие от верапамила. При этом Нф. перераспределяет коронарный кровоток в зону ишемии миокарда. Основные гемодинамические эффекты Нф: частоту сердечных сокращений увеличивает или не изменяет; КД снижает, сердечный выброс увеличивает, системное сосудистое давление снижает, легочное венозное давление и давление в правом предсердии снижает или не изменяет, легочное сосудистое сопротивление снижает; мозговой кровоток увеличивает. Оказывает гипотензивный эффект, причем таблетки иногда применяют сублингвально при гипертонических кризах. Однако Нф. недостаточно эффективен при хронической сердечной недостаточности, так как, уменьшая систолическое сосудистое сопротивление, он лишь умеренно изменяет ударный объем, а также давление заклинивания легочной артерии. Действие Нф. при приеме внутрь наступает через 1—2 ч и продолжается от 4 до 6 ч. В отличие от верапамила Нф. мало угнетает проводимость в миокарде. Антиаритмическая активность мало выражена.

Нф. при длительном применении вызывает отеки на нижних конечностях (претибиальные отеки, т. е. в области голеней) приблизительно в 0,6% случаев как результат перераспределения крови, так как общая масса тела не меняется. Подобные отеки могут вызывать также верапамил и дилтиазем. Отеки не всегда проходят под влиянием диуретиков. Тогда следует уменьшить дозу или отменить препарат. Нф. вызывает подъем уровня норадреналина в плазме крови на 60% (уровень адреналина не меняет), может вызвать гипергликемию вследствие гипопинсулинемии и гиперглюкагонемии.

Ф-кинетика. Абсорбция Нф. достаточно полная (90% и более), однако биодоступность низкая ( $45 \pm 8\%$ ) из-за пресистемной элиминации его в печени. Всасывание Нф. (таблеток коринфара) из желудочно-кишечного тракта длительное —  $1\frac{1}{2}$ —2 ч в связи с медленным разрушением оболочки таблетки. Поэтому в течение около  $1\frac{1}{2}$  ч Нф. не определяется в крови после приема таблетки коринфара. Нф. метаболизируется почти полностью. Первичный метаболит: Нф.: 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридин карбоксилата. Среднее время достижения максимальной концентрации в крови по данным одних авторов 0,57 ч, по данным других — 3,13 ч, но у различных больных колеблется от 1 до 6 ч (из-за задержки растворения таблетки в желудочно-кишечном тракте). Максимальная концентрация Нф. в крови после приема 20 мг — 21,3 нг/мл, после 30 мг — 42,8 нг/мл. Через сутки концентрация в крови составляет 1 нг/мл. Площадь под кривой «концентрация—время» равна  $125,03 \pm 17,82$  мкг/(л·ч). Среднее время удержания Нф. в организме — от 22,6 до 7,37 ч. Период полувыведения Нф.  $t_{1/2\beta}$  — в среднем  $4,5 \pm 1,18$  ч (но иногда — 1,7 ч), а его метаболита — 4,98 ч. Скорость всасывания Нф. при приеме внутрь таблеток



ниже, чем скорость выведения. Поэтому период полувыведения в действительности отражает всасывание Нф., а не его выведение, — это так называемый феномен flip-flop. Период полувыведения быстрорастворимых капсул Нф. близок к периоду полувыведения при в/в введении. Связывание Нф. с белком крови — 90—97%, а его метаболита — 90,5%.

Терапевтические концентрации для антиангинального эффекта — 30—150 нг/мл (в среднем 100 нг/мл), что может иметь место чаще всего при приеме Нф. в разовой дозе 20 мг и выше. Гипотензивный эффект Нф. не коррелирует с концентрацией его в крови: при 200 нг/мл и выше АД может снизиться на 20 мм рт. ст. Экскреция препарата проходит в основном через почки. Общий клиренс Нф. более чем в 2 раза ниже, чем у верапамила (~0,5 л/мин). Печеночное экстракционное отношение для Нф. равно около 50%. Нф. быстро разрушается на свету и поэтому нельзя рассчитывать на стабильный раствор для в/в введения. Этот факт необходимо учитывать при хранении крови и мочи для анализа.

**Применение.** Сублингвально по 10—20 мг. Внутрь по 20—30 мг 3—4 раза в день. Препарат можно комбинировать с пропранололом, с диуретиками.

**Показания.** Профилактика стенокардии напряжения и вариантной формы Принцметала; гипертоническая болезнь, в том числе сублингвально таблетки при кризах.

**Противопоказания** см. *Верапамил*.

**Дилтиазем\*** (Diltiazem) (Дз.). Химическое название: d-цис-3-ацетокси - 2,2 - дигидро - 5 - [2 - (диметил - амино) - этил] - 2 - (p-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-один гидрохлорид. Таблетки по 30 мг, ампулы по 20 мг для в/в введения.

**Ф-динамика.** Будучи антагонистом кальция, Дз. является сильным вазодилататором, подобно верапамилу оказывает отрицательный дромотропный эффект: удлиняет PQ на ЭКГ на 14%, причем при приеме первых доз (60—90 мг) — на 6—8%. Отмечен феномен противочасового гистерезиса (ПЧГ) продолжительности интервала PQ в отношении концентрации Дз. в плазме при в/в введении: сначала с ростом концентрации интервал PQ увеличивается, а затем уменьшается. Последнюю фазу связывают с замедлением перехода Дз. из плазмы в миокард. Дз. почти не влияет на частоту сердечных сокращений, КД снижает умеренно. Продолжительность антиангинального эффекта 120 мг. Дз. достигает 8 ч. В дозе 270 мг/день (в 3 приема) способен предупреждать пароксизмы суправентрикулярной тахикардии.

**Ф-кинетика.** Абсорбция составляет 95%, а биодоступность первой дозы 38%. После в/в введения кривая концентрации имеет трехэкспоненциальный характер. Период полужизни равен в среднем  $4,5 \pm 1,3$  ч. Длительный прием приводит к кумуляции Дз. и его метаболита в плазме. Основным метаболитом — деацетилдилтиазем, его концентрация в крови может быть выше, чем Дз. После приема внутрь Дз. отмечен двойной пик концентрации его в плазме — через 3 и 5 ч, что связано с энтерогепатической рециркуляцией Дз. Кажущийся объем распределения Дз. 240 л, а общий клиренс — 0,88 л/мин. Экскретируется препарат в основном с желчью и с фекалиями.

**Применение.** В/в 20 мг Дз. (в 20 мл дистиллированной



воды) вводят в течение 10 мин (лучше постоянным насосом для инфузии) из расчета 0,075—0,15 мг/кг. Внутрь по 30 мг 2—3 раза в день, затем суточную дозу можно увеличить постепенно до 120—270 мг, а при коротком курсе и до 360 мг в сутки. Необходим регулярный контроль за величиной интервала PQ на ЭКГ с учетом появления феномена ПЧГ (см. Ф-динамика). Препарат можно комбинировать с пропранололом и нитратами.

**Показания.** Стенокардия напряжения и вариантная стенокардия (покоя) типа Принцметала; нестабильная стенокардия (вместе с нитратами); суправентрикулярная тахикардия; гипертоническая болезнь, легочная гипертензия; гипертрофическая кардиомиопатия.

**Противопоказания:** см. *Верапамил*.

### β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

**АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ.** Высвобождение нервных медиаторов из симпатических постганглионарных нервных окончаний или применение экзогенных катехоламинов приводит к биологической реакции ткани-мишени вследствие взаимодействия агониста с рецептором. Концепция взаимодействия лекарства с рецептором была выдвинута Langley J. N. (1905) и доказана Dale H. (1906), который установил, что прессорный эффект норадреналина (норэпинефрина) может быть предотвращен с помощью алкалоидов спорыньи. Характеристика адренергических рецепторов основана на не прямых (фармакологических) данных. R. P. Ahlquist (1948) выдвинул концепцию двух типов адренорецепторов. α-Рецепторы имеют наибольшую чувствительность к норадреналину и наименьшую — к изопроterenолу; β-рецепторы обладают противоположной чувствительностью к этим симпатомиметическим аминам, они также чувствительны к адреналину. Оба адренорецептора определены во многих тканях и органах. В частности, стимуляция α-рецепторов приводит к сокращению пиломоторных мышц кожи, сужению сосудов кожи и слизистой оболочки, сжатию сфинктеров желудка, кишечника, мочеточников и мочеиспускательного канала, к сокращению матки, развитию мириаза. В то же время стимуляция β-рецепторов вызывает учащение сердцебиений (влияние на синусовый узел), увеличение скорости проведения импульсов и сократимости предсердий и желудочков сердца, увеличение скорости проведения и укорочение эффективного рефрактерного периода в области атриовентрикулярного узла и в приводящей системе сердца, расширение сосудов скелетных мышц, уменьшение мобильности и тонуса желудка, расслабление бронхиальной мускулатуры, сфинктера мочевого пузыря, цилиарной мышцы глаза, мышцы матки. Если стимуляция α-рецепторов вызывает активацию гликогенолиза в печени, то стимуляция β-рецепторов увеличивает гликогенолиз в желудочках сердца и в скелетных мышцах, оказывает калоригенное действие, усиливает липолиз. Важно подчеркнуть, что стимуляция β-адренорецепторов вызывает положительные эффекты: хронотропный (влияние на частоту сердечных сокращений), инотропный (влияние на силу сердечных сокращений) и дромотропный (влияние на проведение импульсов).



Признается один вид  $\alpha$ -адренорецепторов, которые реагируют на норэпинефрин и блокируются алкалоидами спорыньи, а также фентоламином (реджигтином), толазолином (присколином), азапетинном, феноксibenзаминном (дибензилином), тимоксамином и индорамином.

$\beta$ -Адренорецепторы подразделяются в зависимости от их локализации. Например,  $\beta$ -рецепторы сердца, кишечника и адипоцитов названы Lands A. M. и соавт. (1967)  $\beta_1$ -рецепторами, а гладких мышц бронхов и сосудов —  $\beta_2$ -рецепторами.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (ОБЩИЕ).** Специфический антагонизм (блокада). Адреноблокаторы обладают высокой чувствительностью к соответствующему рецептору и не влияют на реакции, связанные со стимуляцией  $\alpha$ -адренорецепторов. Они блокируют положительный инотропный и хронотропный эффект катехоламинов. Вместе с тем они не тормозят кардиостимулирующее действие дигиталиса и других сердечных гликозидов, теофиллина, кальция или ингибиторов фосфодиэстеразы, а также не влияют на сосудорасширяющий эффект ацетилхолина.

**Конкурентный антагонизм.** Все  $\beta$ -адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами. Это означает, что они связываются обратимым образом с рецептором и могут быть вытеснены при новых концентрациях агониста.

**Собственно симпатомиметическая активность (ССА).** Хотя  $\beta$ -блокаторы действуют как антагонисты по отношению к  $\beta$ -адренорецепторам, некоторые из них обладают парадоксальным свойством — в определенной степени влияют на те же самые рецепторы как агонисты. В отличие от  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) без ССА препараты с ССА обладают следующими свойствами: 1) в меньшей степени урежают частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое, в том числе во время сна, но мало влияют на ЧСС при физических нагрузках и психическом стрессе; 2) в меньшей степени вызывают снижение насосной функции сердца, в частности при ИБС благодаря: а) прямому частичному положительному инотропному влиянию на миокард и б) меньшему урежению ЧСС, меньшему повышению посленагрузки на левый желудочек, тогда как БАБ без ССА блокируют периферические  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов и вследствие депрессорного влияния на функцию левого желудочка вызывают вторичную рефлекторную вазоконстрикцию; 3) препятствуют повышению периферического сопротивления благодаря частичной стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов в артериолах как в покое, так и при нагрузке у больных ИБС и АГ; 4) в отношении бронхоконстрикции подобны кардиоселективным БАБ; 5) возможно улучшают кровоснабжение миокарда в ишемизированной зоне вследствие предупреждения повышения сопротивления в коронарных сосудах; 6) не уменьшают соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности (коэффициент ЛВП/ЛНП); 7) в меньшей степени вызывают синдром отмены БАБ.

И все же в клинической практике БАБ с ССА, несмотря на все их потенциально положительные свойства, по эффективности лечения стенокардии и АГ находят меньшее применение, чем БАБ без ССА (пропранолол).

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| Пропранолол (обзидан, индорал)     | анаприлин) |
| Алпролол (алтин, алпролол)*        |            |
| Оксетренолол (гразикор)            |            |
| Пидолол (ЛБ-46, вискен)            |            |
| Соталол (бетакардон, соталол)*     |            |
| Темолол (блокарден, МК-950)*       |            |
| Метопролол (лопрезол, метопролол)* |            |
| Атенолол (60082)* (тенормин, IC)   |            |
| Ацebutолол (сектраль)*             |            |
| Талинолол (корданум)               |            |
| Бупранолол*                        |            |
| Метипролол*                        |            |
| Метипранолол*                      |            |
| Надолол*                           |            |
| Пенбутолол*                        |            |
| Бетаксолол*                        |            |
| Суинитролол*                       |            |

\* В скобках приведены синонимы

Мембраностабилизирующим хинидиноподобным и полностью не связывается с сердечным альфа-адренорецептором, уменьшает амплитуду фазы 0 потенциала покоя или на



К БАБ с ССА относят следующие  $\beta$ -адреноблокаторы (табл. 3): алпренолол, окспренолол, пиндолол и ацебутолол и др.

Взаимоотношение структура—активность. Химическая структура БАБ имеет общие черты со структурой  $\beta$ -адреноактиватора изопротеренола. Сродство к  $\beta$ -рецепторам определяет, как полагают, одна из боковых цепей ароматического кольца. Природа заместителей в ароматическом кольце определяет, будет ли эффект преимущественно активирующий либо блокирующий.  $\beta$ -Блокирующая способность присуща почти всегда левовращающим изомерам. Например, для пропранолола и алпренолола левовращающие изомеры (—) почти в 100 раз более активны, чем правовращающие (+). В клинике используют рацемическую смесь, хотя правовращающие изомеры не имеют клинического значения.

Таблица 3

Некоторые фармакологические характеристики ряда  $\beta$ -адреноблокаторов

| Название непатентованное <sup>1</sup>     | Общая блокада: ( $\beta_1$ - и $\beta_2$ -рецепторов) | Собственно симпатометическая активность | Мембраностабилизирующая активность | Кардиоселективность |
|---|---|---|------------------------------------|---------------------|
| Пропранолол (обзидан, индерал, анаприлин) | +   | 0                                       | +                                  | 0                   |
| Алпренолол (алтин, алфепрол)*             | +   | +                                       | +                                  | 0                   |
| Окспренолол (тразикор)                    | +   | +                                       | +                                  | 0                   |
| Пиндолол (ЛБ-46, вискен)                  | +   | +                                       | +                                  | 0                   |
| Соталол (бетакардон, сотакор)*            | +   | 0                                       | 0                                  | 0                   |
| Тимолол (блокардрен, МК-950)*             | +   | 0                                       | 0                                  | 0                   |
| Метопролол (лопрезол, беталок)*           | 0   | 0                                       | 0                                  | +                   |
| Атенолол (тенормин, ICI 60082)*           | 0   | 0                                       | 0                                  | +                   |
| Ацебутолол (сектраль)*                    | 0   | +                                       | +                                  | +                   |
| Талинолол (корданум)                      | 0   | +                                       | +                                  | +                   |
| Бупранол*                                 | +   | 0                                       | 0                                  | 0                   |
| Мепиндалол*                               | +   | +                                       | +                                  | 0                   |
| Метипранол*                               | +   | 0                                       | 0                                  | 0                   |
| Надолол*                                  | +   | 0                                       | 0                                  | 0                   |
| Пенбуталол*                               | +   | +                                       | +                                  | 0                   |
| Бетаксолол*                               | 0   | 0                                       | ?                                  | +                   |
| Бунитролол*                               | 0   | 0                                       | 0                                  | +                   |

<sup>1</sup> В скобках приведены некоторые патентованные названия.

Мембраностабилизирующая активность (МСА)—синоним хинидиноподобной или местноанестезирующей активности и полностью не связана с  $\beta$ -адреноблокадой. Благодаря МСА уменьшается скорость и подъем потенциала действия миокардиального волокна и уменьшается овершут (положительная величина амплитуды фазы 0) потенциала действия без влияния на потенциал покоя или на продолжительность потенциала действия



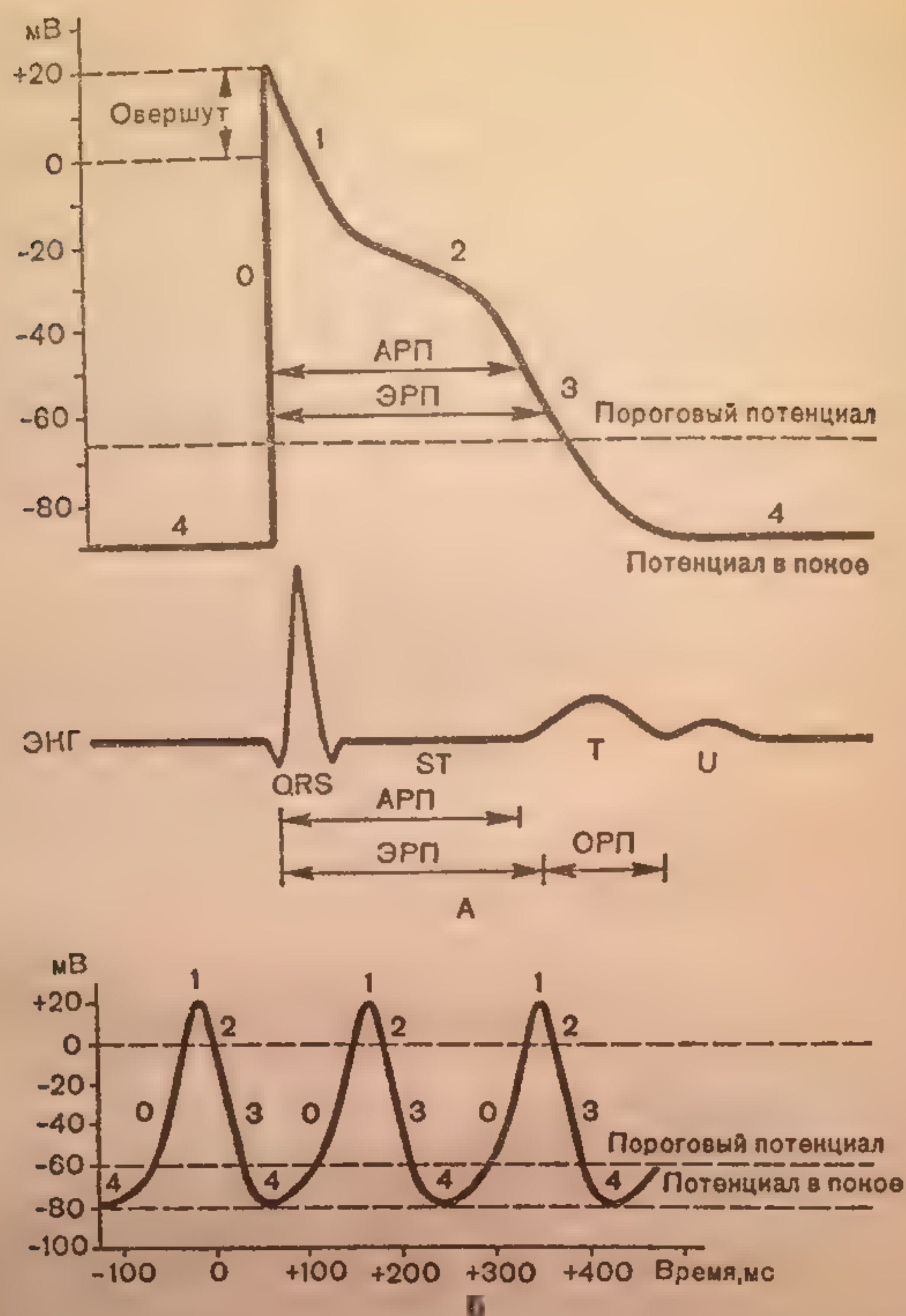


Рис. 4. Трансмембранный электрический потенциал сердечной клетки на фоне ЭКГ (А) и специализированного волокна (Б).

По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — потенциал в милливольт-тах. АРП — абсолютный рефрактерный период, ЭРП — эффективный рефрактерный период; ОРП — относительный рефрактерный период. Фазы 0—4 см. с. 95.

(рис. 4). МСА обладают пропранолол, алпренолол, окспренолол, пиндолол, ацебутолол и талинолол (см. табл. 3). Важно подчеркнуть, что антиаритмическая активность этих препаратов зависит собственно от  $\beta$ -блокирующих свойств, в частности (—) левовращающих изомеров, а не связана с МСА, так как она не наблюдается при терапевтических концентрациях этих  $\beta$ -адреноблокаторов в плазме крови. Например, снижение скорости подъема потенциала действия папиллярной мышцы *in vitro* достигается при концентрации 10 000 нг/мл, что в 100 раз и более превышает терапевтическую.

**Селективность.** Ряд БАБ обладает свойством селективно воздействовать только на  $\beta_1$ -адренорецепторы. Однако такая селективность не абсолютна, ибо в больших дозах антагонизм



проявляется и в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов. К кардиоселективным БАБ относят талинолол (корданум), метопролол, атенолол и ацебутолол (см. табл. 3). БАБ с кардиоселективными свойствами, действующие только на  $\beta_1$ -рецепторы, можно применять у больных с бронхиальной астмой, однако сохраняя осторожность, тем более при назначении больших доз (так как в больших дозах они все могут влиять на  $\beta$ -рецепторы в гладких мышцах бронхов).

**Ф-динамика (общие данные).** Частота сердцебиений под влиянием адренергической стимуляции увеличивается благодаря участию  $\beta_1$ -рецепторов сердца. БАБ за счет конкурентного антагонизма урежают сердцебиение. Характерно, что БАБ, обладающие собственной симпатомиметической активностью (ССА), мало влияют или совсем не влияют на частоту сердцебиений в покое. Исследования с физической нагрузкой показывают, что в начальной стадии учащение сердцебиений в меньшей степени зависит от симпатической активности, а в основном обусловлено прекращением вагусного торможения. При увеличивающейся нагрузке приобретает значение симпатический компонент, и тогда становится выраженным эффект БАБ на уменьшение числа сердцебиений. Вместе с тем линейная зависимость такого эффекта от дозы отмечена у пропранолола и особенно у препаратов с ССА, таких как окспренолол или пиндолол, только при применении малых доз. Селективные БАБ менее активны в урежении пульса, вызванного изопротеренолом.

**Сократимость миокарда** уменьшается под влиянием БАБ. Отрицательный инотропный эффект обусловлен главным образом собственно  $\beta$ -блокирующим свойством этих препаратов и в малой степени мембраностабилизирующим действием. Отрицательный инотропный эффект, по-видимому, по продолжительности короче отрицательного хронотропного эффекта, отмечаемого после приема пропранолола.

**Сердечный выброс** обусловлен сократительной активностью миокарда и величиной венозного возврата, которые регулируются адренергическими механизмами. Неселективные БАБ (пропранолол) уменьшают сердечный выброс, даже если частоту сердцебиений поддерживать с помощью искусственной стимуляции предсердий.

**Потребление миокардом кислорода** под влиянием БАБ уменьшается.

**Проводимость** под влиянием БАБ замедляется в области атриовентрикулярного соединения, а у больных ИБС также в желудочках, особенно в левом, что связано, во-первых, с влиянием на проводимость ишемизированного миокарда и, во-вторых, с более частым поражением при ИБС левого желудочка.

**Влияние на сосуды** проявляется в виде начального увеличения периферического сопротивления, обусловленного рефлекторной вазоконстрикцией в ответ на снижение сердечного выброса.

**Коронарный кровоток** в покое снижается как следствие уменьшения работы сердца и потребности его в кислороде, а не как результат активной вазоконстрикции. Если полную  $\beta$ -адреноблокаду определять по достижению нижнего плато в частоте сердцебиений, то для пропранолола она возникает при концентрации его в крови 100 нг/мл, а 50%  $\beta$ -блокирующий



эффект — при  $8 \pm 1$  нг/мл. Соответствие между потребностью миокарда в кислороде и снабжением его наблюдается при 64—98% от полной  $\beta$ -блокады. При больших дозах может наступить несоответствие в сторону уменьшения снабжения миокарда кислородом.

**Метаболизм.** Обмен углеводов, жиров и в меньшей степени белков в определенной мере подвержен симпатической регуляции. В частности, норадреналин у людей стимулирует гликолиз в скелетной мышце главным образом через  $\beta$ -адренорецепторы, а в печени — через  $\alpha$ -рецепторы. В норме замедление мобилизации глюкозы требует одновременной блокады  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторов в печени и скелетной мышце. Уровень глюкозы и инсулина в плазме в покое под воздействием пропранолола не меняется, однако скорость подъема уровня глюкозы в крови после вызванной инсулином гипогликемии уменьшается. Одновременно пропранолол предотвращает увеличение в плазме количества глицерина, так как эти эффекты частично зависят от  $\beta$ -адренергического действия катехоламинов, которые рефлекторно высвобождаются в ответ на гипогликемию. Поэтому у больных диабетом, получающих инсулин, а также в период голодания могут вызвать гипогликемию.

БАБ способны не только удлинить гипогликемическое состояние, но и маскировать симптомы гипогликемии. Для предупреждения гипогликемического эффекта у больных сахарным диабетом БАБ не следует назначать при лабильном сахарном диабете, при склонности к гипогликемическим состояниям, при больших физических нагрузках и голодании. В случае необходимости предпочтение должно быть отдано  $\beta_1$ -селективным блокаторам. В ряде случаев БАБ способны вызвать гипергликемию, что требует постоянного контроля уровня гликемии и глюкозурии, коррекции гипогликемизирующей терапии у больных сахарным диабетом.

Редко у нелеченых больных, страдающих диабетом, пропранолол может вызвать гипергликемическую некетонную кому вследствие уменьшения высвобождения инсулина благодаря влиянию через  $\beta$ -рецепторы поджелудочной железы, так как стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов железы повышает высвобождение инсулина. БАБ влияют на углеводный обмен также путем торможения печеночной фосфорилазы, облегчения прохождения глюкозы на периферию, увеличения секреции гормона роста и торможения секреции глюкагона. БАБ тормозят периферический липолиз, предотвращают повышение уровня свободных жирных кислот, влияют на гиперлипидемию — повышают уровень общих триглицеридов, апо-В, но снижают уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП), апо-А, в результате повышаются коэффициенты атерогенности:

$$\frac{\text{общий холестерин} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

и

Апо-В

Апо-А

**Электролиты.** Во время физической нагрузки отмечается острый гиперкалиемический эффект — высвобождение калия в



плазму из скелетных мышц вследствие местного ацидоза и гипоксии. Гомеостатическая реакция на такой эффект осуществляется благодаря высвобождению некоторых гормонов (катехоламинов, ренина, альдостерона, глюкагона, а также частично инсулина после нагрузки). Большие дозы пропранолола (более 80 мг) приводят к увеличению гиперкалиемического эффекта при физической нагрузке.

**Агрегация тромбоцитов.** Хотя тромбоциты обладают только  $\alpha$ -адренергическими рецепторами, пропранолол косвенно тормозит агрегацию тромбоцитов.

**Гипотензивную активность,** в частности влияние на активность ренина в плазме, см. главу VII, а антиаритмическую активность — см. главу V.

**Синдром отмены.** В ближайшие дни после отмены БАБ может развиваться усиление симптомов ишемии миокарда в виде учащения приступов стенокардии, отрицательная динамика на ЭКГ, иногда развитие инфаркта миокарда и даже внезапная смерть. Этот синдром связан с повышением чувствительности  $\beta$ -рецепторов к катехоламинам, с нежелательными обратными изменениями, имевшимися при приеме БАБ, что приводит, в частности, к повышению уровня свободного трийодтиронина, сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина, повышению агрегации тромбоцитов с прогрессированием заболевания, маскировавшимся до этого приемом БАБ. Достаточно приема БАБ в течение 3 мес, а иногда и 6—9 дней, чтобы после резкой его отмены возникли указанные осложнения в течение в среднем 6,8 дней (от 1 до 14 и даже 21 дня). Для предупреждения синдрома отмены БАБ необходимо; а) дозу препарата уменьшать постепенно, избегать резкой отмены особенно большой суточной дозы; б) в период отмены БАБ уменьшить физические нагрузки.

**$\beta$ -Адреноблокаторы и вазодилатация.** БАБ, как правило, не только не обладают вазодилатирующим свойством, но при отсутствии ССА вызывают повышение сосудистого сопротивления, в частности, в коронарных артериях. Большой интерес вызывают новые препараты, обладающие наряду с  $\beta$ -блокирующим эффектом способностью вызывать вазодилатацию: буфуралол (Bufuralol) \* — неселективный БАБ и призидолол (Prizidolol) \*.

Ф-кинетика БАБ — см. по препаратам, а также табл. 4.

Таблица 4

Некоторые фармакокинетические показатели  $\beta$ -адреноблокаторов у человека

| Непатентованное название препарата | Связывание с белками человеческой плазмы, % | Период полувыведения из плазмы, ч | Элиминация с мочой, % дозы |               |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------|---------------|
|                                    |   |                                   | всего                      | неизмененного |
| Пропранолол                        | 90—95                                       | 2,5—3,2                           | 90                         | <1            |
| Алпренолол *                       | 85  | 1,7—2,8                           | >90                        | <1            |
| Оксспренолол                       | 80  | 1,3—1,5                           | 70—95                      | <5            |
| Пиндолол                           | 57  | 3,7                               | 80                         | 40            |
| Метопролол *                       | 11  | 3,0—4,3                           | 95—100                     | 3—8           |



Пропранолол (Propranolol hydrochloride) (П.). Патентованные названия: индерал (Inderal), анаприлин (Anaprilinum), обзидан (Obsidan) и др. Химическое название: 1-изопропиламино-3-(1-нафтоксигидрокси)-2-пропанола гидрохлорид. Таблетки по 10 и 40 мг, ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора (1 и 5 мг). Капсулы пролонгированного действия по 160 мг.

Ф-динамика: см.  $\beta$ -Адреноблокаторы. Продолжительность антиангинального, антиишемического эффекта П. меньше, чем хронотропного (3 и 6 ч соответственно). Поэтому продолжительность эффекта разовой дозы и схему приема П. в течение суток нельзя основывать только по урежению частоты сердечных сокращений на 10—20 в 1 мин.

Ф-кинетика. Биосвояемость таблеток П. после приема внутрь 15—70%. В печени метаболизируется большая часть препарата.

Биодоступность П. увеличивается: а) при увеличении дозы в связи с естественным ограничением активности ферментов печени, участвующих в биотрансформации П.; б) при длительном приеме, так как накапливаются метаболиты П., которые ингибируют ферменты печени; в) при нарушении функции печени из-за снижения пресистемной элиминации П.; г) с возрастом. Биодоступность П. меняется: а) в связи с характером и временем приема пищи из-за изменения печеночного кровотока; б) при приеме фенитоина, фенобарбитала, рифампицина понижается (индукция ферментов), а хлорпромазина и циметидина — повышается (ингибирование ферментов).

П. представляет собой основание, растворимое в липидах. Он распределяется в легких и в меньшей степени в головном мозгу, печени, почках и сердце. Его кажущийся объем распределения 3—5 л/кг. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) относительно короток — 2,5—3,2 ч (максимально 4,5 ч), а при длительном приеме — 4—7 ч. Однако П. в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой элиминирует из органов, в частности из сердца, в течение 16—24 ч. Это, возможно, дает основание рассчитывать на более продолжительный эффект по сравнению с  $t_{1/2}$  несвязанной формы. П. представляет собой рацемическую смесь, причем  $t_{1/2}$  для L-изомера, фармакологически активного, больше, чем d-изомера (неактивного). Из-за различий в скорости метаболизма в печени концентрация П. может отличаться у отдельных людей: после приема 80 г — в 7 раз, от 120—240 до 480 мг — даже в 20 раз. Из большого числа метаболитов определенное значение имеет 4-гидрокси-пропранолол, фармакологическая активность которого подобна П., однако он имеет еще более короткий период полувыведения. Этот метаболит определяется в плазме только после приема П. внутрь, но его не обнаруживали после в/в введения, что объясняет различия эффективности при разных способах введения. П. на 17% уменьшает величину коронарного кровотока и на 22% — потребление миокардом кислорода вследствие отрицательного инотропного эффекта, в то же время на 86% увеличивается экстракция миокардом лактата из крови. Кроме того, П. уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит либо к фактическому увеличению снабжения кислородом на 38,5%, либо обеспечивает данный уровень снабжения кислородом при более низком сердечном выбросе. Пик



концентрации в крови после приема внутрь 40 мг П.—через 1½ ч; терапевтическая концентрация—50—150 нг/мл. Однако 90—95% П. в плазме находятся в связанном с белком, т. е. фармакологически неактивном, состоянии. Значительная часть П. связывается с α₁-кислым гликопротеином. Лишь 4,5—9% приходится на свободное или активное лекарство. У больных острым инфарктом миокарда увеличивается уровень α₁-гликопротеина и связывание его с П. возрастает. Это является иногда основанием для увеличения дозы. Доза 20 мг П. однократно не обеспечивает терапевтической концентрации в крови. При длительном приеме таких доз в печени образуется большое количество метаболитов, часть которых фармакологически активна. Во время физических нагрузок на фоне приема П. концентрация его в крови возрастает. Кажущийся клиренс (Cl) П. составляет 3—5 л/мин после однократной дозы. При повышении дозы и при длительном приеме (например, по 80 мг 3 раза в день) Cl уменьшается до 2—3 л/мин. При почечной недостаточности клиренс П. слегка снижается. Комбинация П. с гидралазином повышает концентрацию П. из-за увеличения печеночного кровотока; при этом повышается системная биодоступность и в меньшей степени клиренс. С мочой элиминируется 90% принятой дозы П., причем менее 1—4%—в неизмененном виде. С возрастом снижается метаболизм П. в печени, уменьшается кажущийся клиренс и увеличивается его биодоступность. Это приводит к повышению концентрации П. в крови при приеме его внутрь.

Пролонгация эффекта П. может зависеть: а) от метаболита—сульфатного эфира 4-гидрокси-пропранолола, концентрация которого в крови больше, чем самого П.; он определяется и в моче в больших количествах наряду с другим метаболитом—сульфатным эфиром 4-гидрокси-пропранолол-гликоля; б) от конъюгата П. с глюкуроновой кислотой (ГП), уровень которого в плазме крови в 7 раз выше, чем П. при приеме внутрь, но одинаков с П. при в/в введении. При длительном приеме П. внутрь в организме кумулируется П. и ГП, причем уровень ГП в плазме крови в 4 раза выше. Важно отметить, что концентрация активного L-изомера ГП в плазме крови в 4 раза выше, чем неактивного d-изомера. В моче через 3—5 дней после отмены П. обнаруживается в 4 раза больше ГП, чем П., хотя в плазме крови уровень ГП 2—6 нг/мл, а П.—0,1—2 нг/мл. Кроме того, ГП из-за высокой липофильности проникает через клеточные мембраны и накапливается в тканях. Попадая с желчью в кишечник, ГП может деконъюгироваться. Высвобождающийся П. вновь абсорбируется вследствие кишечно-печеночной рециркуляции. Наряду с этим возможна и системная деконъюгация, т. е. в крови и других тканях. В результате этого t<sub>1/2β</sub> ГП увеличивается до 12 ч, что может частично объяснить гипотензивный эффект П. при 2-кратном приеме в течение суток.

Применение. Внутрь начинают с 20 мг и обязательно 4 раза в день, учитывая короткий период полувыведения препарата. Более редкий прием не позволит поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию препарата в течение суток. Через 3—5 дней разовую дозу можно увеличить до 40 мг. Далес при разовой дозе 80 мг П. назначают уже 3 раза в день, а при 120 мг—2 раза в день. Около 80% больных стенокардией



нуждаются в суточной дозе до 180 мг, остальные — 240 мг и редко 320 или 480 мг. При большой скорости метаболизма П. в печени может быть полезным более частый прием препарата в сутки, особенно при сопутствующей аритмии. Увеличение суточной дозы более 180 мг не означает, что  $\beta$ -адреноблокирующий эффект и толерантность к нагрузкам будут параллельно возрастать. По-видимому, максимальная толерантность к нагрузкам достигается при 64—98% от полной  $\beta$ -адреноблокады (по максимально возможному урежению пульса). Вместе с тем высокие дозы П. могут привести к увеличению частоты побочных явлений. Лишь при АГ прибегают к относительно большим дозам П. Выбор оптимальной дозы П. требует регулярного измерения пульса и АД.

Для оценки  $\beta$ -адреноблокирующего эффекта препарата предложены простые неинвазивные тесты, которые легко воспроизводятся: изменение частоты сердечбиений в ответ на различные физиологические пробы (переход в положение ортостаза, пассивный подъем головной части тела, гипервентиляция, проба Вальсальвы) и на фармакологические средства (нитроглицерин сублингвально, амилнитрит, изопrenalин в/в в дозе 0,01; 0,02 и 0,03 мкг/кг) до и после однократного приема или длительного применения  $\beta$ -адреноблокатора. Специфичность проб с нитроглицерином, амилнитритом и с пробой в ортостазе является недостаточной для точной оценки степени  $\beta$ -адреноблокады из-за понижения активности блуждающего нерва, что приводит к увеличению частоты сердечбиений, несмотря на достигнутую степень  $\beta$ -адреноблокады.

Рекомендуется постепенно отменять П. (например, на 50% дозы в течение 1 нед), особенно в случаях длительного приема. Резкая отмена даже небольших суточных доз препарата может вызвать синдром отмены: ухудшение течения заболевания вплоть до развития фатального инфаркта миокарда (описан случай внезапной смерти), развитие желудочковой тахикардии, тяжелой стенокардии.

Внутривенно препарат вводят медленно и постепенно: сначала 1 мг (1 мл 0,1% раствора) или из расчета 100—150 мкг/кг в течение более 10 мин. Затем через 2 мин вводят препарат в той же дозе, однако всего не более 10 мг (под наркозом не более 5 мг). Больные с прогрессирующим почечным заболеванием при хронически поддерживающем диализе могут быть резистентны к П.

Можно комбинировать П. с нитратами, нифедипином (по 20—30 мг 3 раза в день), дигоксином (90 мг 4 раза в день), диуретиками. Опасна комбинация с верапамилом из-за возможности потенцирования отрицательного инотропного эффекта, особенно при в/в введении. При добавлении гидралазина дозу П. следует уменьшить (см. Ф-кинетика).

Показания. Стенокардия, особенно при сопутствующих аритмиях и АГ.

Противопоказания. Бронхиальная астма, астматические бронхиты, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, нарушения атриовентрикулярной проводимости, гипотония, недостаточность кровообращения (особенно опасно при внутривенном введении П.), сахарный диабет в случаях лечения



инсулином или синтетическими гипогликемическими средствами (опасность гипогликемических состояний), атриовентрикулярная блокада, нарушения периферического кровообращения, кардиопатии при гипертиреозе, осложнившиеся сердечной недостаточностью; осторожно применять при инфаркте миокарда (в/в инфузия); при физических нагрузках во время реабилитации больных после инфаркта в случаях значительной гиперкальциемии во время нагрузки; при нарушениях функции почек и печени. II. нельзя вводить при даче эфира и хлороформа, при лечении ингибиторами МАО.

Оксипренолол (Oxprenololum) (О.). Патентованные названия: тразикор (Trazicor), коретал и др. Химическое название: 1-(орто-аллил-оксифенокс)-3-изопропиламино-2-пропанола гидрохлорид. Таблетки по 20 и 80 мг.

Ф-динамика см. **β-Адреноблокаторы**. О. оказывает как инотропное, так и хронотропное действие, однако оно выражено у него в меньшей степени, чем у пропранолола. В отличие от пропранолола обладает собственной симпатомиметической активностью, т. е. частично агонистической в отношении β-адренорецепторов.

Ф-кинетика. О. умеренно растворим в липидах. Хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и выводится почками. Биоусвояемость составляет 25—40%. Пик концентрации в крови — через 1½ ч. В плазме крови 80% препарата находятся в связанном с белками состоянии. Хотя период его полувыведения в плазме крови составляет 1,3—2 ч, его β-блокирующая активность продолжается значительно дольше — даже до 12 ч. Терапевтическая концентрация О. в плазме от 100 до 400 нг/мл. О. проникает в ЦНС, вызывая сонливость. Соотношение концентраций в ЦНС и плазме крови равна 50, тогда как для пропранолола — 2,6; метопролола — 12, атенолола — 0,2. У беременных концентрация О. в крови плода составляет 40% от концентрации у матери, а в молоке матери в среднем 30%. На концентрацию О. в крови не влияют возраст больных или состав пищи. Присоединение гидралазина ведет к подъему концентрации О. Отношение концентраций О. в слюне и плазме 0,42:1. Препарат не кумулируется в организме. Отсутствует корреляция между концентрацией О. в крови и антиаритмическим либо гипотензивным эффектом.

Применение. Назначают внутрь, начиная с 20 мг, 3 раза в день, затем постепенно увеличивают дозу до 80 мг 3 раза в день. У больных АГ гипотензивный эффект достигают при назначении 80—100 мг 2 раза в день. Антиангинальный эффект все же меньший, чем у пропранолола.

Показания те же, что и в отношении пропранолола. Однако О. в меньшей степени эффективен при аритмиях. Предполагают, что О. не вызывает в такой степени, как пропранолол, угнетение функции левого желудочка и задержку натрия в организме.

Противопоказания те же, что и для пропранолола.

Пиндолол (Pindolol) (П.). Патентованные названия: вискен (Vicken), ЛБ-46 (LB-46) и др. Химическое название: 4-(2-гидрокси-3-изопропил-аминопропокси)-индол. Таблетки по 5 мг; пролонгированного действия — по 15 мг.



Ф-динамика см.  $\beta$ -Адреноблокаторы. Пл. напоминает по ф-динамике окспренолол (тразикор). По  $\beta$ -блокирующему эффекту 2 мг Пл. эквивалентны 40 мг пропранолола. По антиангинальному и антиаритмическому эффекту Пл. уступает пропранололу. Пл. не оказывает неблагоприятного действия на липидный спектр крови.

Ф-кинетика. Пл. отличается высокой биоусвояемостью (90%). Концентрация Пл. в крови при приеме одной и той же дозы колеблется у разных больных в 4 раза; максимальная — 30 нг/мл, а при почечной недостаточности — до 40 нг/мл. Только 57% Пл. находится в связанном состоянии с белком. Объем  $V_d$  у здоровых — 2 л/кг. В печени метаболизируется ~60% принятой дозы. Период  $t_{1/2}$  составляет 3—4 ч, но при почечной недостаточности замедляется; у пожилых людей — до 7 ч. Пл. проникает в ЦНС и проходит через плаценту благодаря его липофильности. С мочой элиминируется 80% принятой дозы, причем 40% — в неизмененном состоянии.

Применение. По 5 мг 3 раза в день, при необходимости до 10 мг 3 раза в день либо таблетку по 15 мг 1—2 раза в день.

Показания и противопоказания те же, что для пропранолола.

Талинолол (Talinalol) (Тл.). Патентованные названия: корданум (Cordanum), 02-115. Химическое название: 1-(4-циклогексилуреидофенокси)-2-гидрокси-3-т-бутиламинопропан. Драже по 50 мг, ампулы по 10 мг.

Ф-динамика. Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор.

Ф-кинетика. После приема внутрь абсорбируется из кишечника на 75%. Период полувыведения 6,6 ч.

Применение. 1. Внутрь по 1—3 драже 3 раза в день; максимальная суточная доза 400—600 мг; 2. В/в по 10—20 мг, медленное введение.

Показания и противопоказания те же, что для пропранолола.

Атенолол (Atenolol) (Ат.)\*. Патентованные названия: тенормин, атенол. Химическое название, ф-кинетика — см. главу «Гипотензивные средства». Таблетки по 100 мг.

Ф-динамика. Кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор без собственной симпатомиметической и без мембраностабилизирующей активности. Является умеренно пролонгированным препаратом.

Применение. Внутрь по 50—100 мг 1—2 раза в день. Максимальная разовая доза при стенокардии 200 мг.

Показания. Стенокардия напряжения, ГБ.

Противопоказания см. Пропранолол. При бронхоспазмах следует применять осторожно в небольших дозах. Отменять постепенно.

Надолол\* (Nadolol) (Нл.). Патентованные названия: коргард (Corgard), солгол (Solgol). Химическое название: цис-5-[3-(1,1-диметилэтил)амино]-2-гидрокси-пропокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,3-нафталенедиол. Таблетки по 40 и 80 мг.

Ф-динамика. Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор пролонгированного действия (до 24 г) без мембраностабилизирующей и без собственной симпатомиметической активности. Начало антиангинального эффекта через 2 ч. Нл. обладает выраженным



отрицательным хронотропным и гипотензивным эффектом. Нл. значительно снижает сердечный индекс. В разовых дозах не влияет на почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и на экстракцию натрия. Влияние Нл. на почки при длительном приеме неизвестно. Нл. несколько уменьшает объем плазмы крови вследствие возрастающего конкурентного действия  $\alpha$ -рецепторов, что приводит к веноконстрикции.

**Ф-кинетика.** Абсорбция Нл. низкая вследствие низкой липофильности. С фекалиями выводится 70—80% дозы. Максимальная концентрация в плазме наступает через 1—4 ч и составляет в среднем 609 нг/мл. Период  $t_{1/2}$  равен около 13—24 ч, что позволяет применять Нл. 1 раз в сутки. Длительный прием Нл. не приводит к изменению ф-кинетики. Выраженность  $\beta$ -адреноблокады и в меньшей степени гипотензивный эффект коррелируют с концентрацией Нл. Та часть препарата, которая поступила в системное кровообращение, затем экскретируется через почки в печень. Для Нл. характерна кишечная печеночная рециркуляция. Прием активированного угля уменьшает, а антибиотиков — увеличивает биоусвояемость Нл.

**Применение.** После пробной дозы 20—40 мг назначают обычно по 40—80 мг 1 раз в день при стенокардии и по 80—160—240 мг — при ГБ. Для усиления гипотензивного эффекта комбинируют с диуретиками и вазодилататорами.

**Показания.** Стенокардия напряжения, ГБ.

**Противопоказания см. Пропранолол.**

**Метопролол\*** (Metoprolol). Патентованные названия: селокен, беталок, лопрезор. Таблетки по 50 и 100 мг.

**Ф-динамика, ф-кинетика, противопоказания — см. главу «Гипотензивные лекарственные средства».**

**Применение.** По 50 мг 3 раза в день. Дозу можно увеличить до 100 мг 2—3 раза в день.

**Показания.** Стенокардия напряжения, ГБ.

**Ацебутолол\*** (Acebutolol) (Ац.). Патентованные названия: сектраль и др. Химическое название: 1-(2-ацетил-4-п-бутирамид-фенокси)-2-гидрокси-3-изопропил-аминопропан. Ампулы 0,5% раствора по 5 мл (25 мг); таблетки по 200 и 400 мг.

**Ф-динамика.** Кардиоселективный  $\beta$ -блокатор, обладающий собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Отрицательное хронотропное действие менее выражено, чем у пропранолола. Ац. удлиняет время атриовентрикулярной проводимости, увеличивает рефрактерность атриовентрикулярного соединения; при больших концентрациях замедляет проводимость по системе Гиса—Пуркинье; угнетает автоматизм синусового узла; угнетает проводимость по аномальным путям, увеличивает рефрактерные периоды желудочков (но неотчетливо предсердий). Ац. обладает гипотензивным эффектом, проявляющимся через 2—5 дней и максимальным — через 3—4 нед. При этом он снижает ударный и минутный объем без повышения общего периферического сопротивления. Обладает антиангинальным эффектом.

**Ф-кинетика.** Абсорбция неполная, имеет место кишечнопеченочная рециркуляция. Биоусвояемость около 50%. Связывание с белком плазмы составляет 25%. В результате метаболизма образуется ацетильный метаболит при первом прохождении



через печень. Метаболит фармакологически активен, подобно Ац., и составляет 70%, тогда как сам Ац. только 30% от концентрации их в крови. Средний  $t_{1/2}$  Ац. от 1,6 до 10 ч, а метаболита — от 3,7 до 23,99 ч в зависимости от состояния функции почек (максимально при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин). За 24 ч экскретируется с почками 37,6% препарата, предварительно подвергшегося метаболизму. Полная элиминация Ац. происходит за 3 дня.

**Применение.** В/в струйно в дозе 1 мг/кг под контролем АД и частоты сердечных сокращений: сначала  $\frac{1}{3}$  расчетной дозы в течение 5 мин, далее после 5 мин перерыва и хорошей переносимости вводят остальное количество. Внутрь по 200 мг 2—3 раза в день. Ац. можно комбинировать с диуретиками и празозином.

**Показания.** Стенокардия напряжения в случаях сочетания с АГ; ГБ; аритмии: предсердная тахикардия, пароксизмы суправентрикулярных реципрокных тахикардий, включающих в цепь атриовентрикулярный узел; тахикардия с участием аномальных путей, трепетание и мерцание предсердий (для урежения желудочкового ритма), желудочковая экстрасистолия.

**Противопоказания** см. *Пропранолол*.

#### АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ НЕКОМПЕТЕНТНЫЕ СРЕДСТВА

В миокарде и его проводящей системе предполагают наличие наряду с рецепторами, чувствительными к катехоламинам, также X-рецепторы, чувствительные к глюкагону. Препараты рассматриваемой группы (амиодарон и новый препарат бензоил-индоллизин) могут (например, амиодарон) на 50% заблокировать активность обоих типов рецепторов, в то время как  $\beta$ -адреноблокаторы блокируют действие только катехоламинов, оставляя интактной активность X-рецептора. Механизм действия амиодарона объясняют антагонизмом в отношении стимулирующих эффектов катехоламинов как на  $\alpha$ -, так и на  $\beta$ -рецепторы.

Принципиальной особенностью препаратов этой группы является то, что они оказывают неконкурентное антиадренергическое действие, т. е. не вытесняются из рецепторов агонистом  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренолом при увеличении его концентрации. В отличие от них  $\beta$ -адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами.

**Амиодарон** (*Amiodaronum*) (Ам.). Патентованные названия: кордарон (*Cordaron*), трангорекс. Химическое название: 2-бутил-3-бензофуранил-4-(2-диэтиламиноэтоксид)-3,5-дифенил кетона гидрохлорид. Йодное производное бензофурана содержит 37,23% йода. Таблетки по 200 мг, ампулы по 150 мг (3 мл).

**Ф-динамика.** Ам. уменьшает работу сердца, однако сердечный выброс и сократимость миокарда существенно не изменяет. Одновременно он увеличивает коронарный кровоток путем уменьшения сопротивления в коронарных артериях. Урежает сердечные сокращения и вызывает преходящее снижение АД, обусловленное его периферическим сосудорасширяющим действием. Это приводит к уменьшению потребления кислорода миокардом. Ам. не влияет на кровоснабжение печени, почек, селезенки, кишечника и конечностей. Вместе с тем увеличивает энергетические резервы миокарда путем увеличения содержания



в нем креатинфосфата и гликогена. Влияние Ам. на проводимость и антиаритмический эффект—см. *Антиаритмические средства*.

Ам. может вызвать изменения на ЭКГ: уплощение и уширение зубца Т, который может стать двугорбым; появление волны U или увеличение ее амплитуды; увеличение интервала ST. При неизменной ширине интервала QT такие изменения на ЭКГ, возможно, отражают насыщение миокарда Ам., не требуют отмены препарата и позволяют продолжать лечение на поддерживающих дозах. Латентный период (до начала эффекта) составляет в среднем 5—10 дней, иногда до 2 нед. Эффект Ам. зависит от индивидуальных особенностей ф-кинетики, величины нагрузочной и поддерживающей дозы. После отмены эффект Ам. сохраняется от 10 до 270 дней (в среднем 130 дней).

Ф-кинетика. После приема внутрь Ам. его биодоступность низкая. Метаболизм Ам. осуществляется в печени, при этом йод отщепляется от молекулы Ам. и выделяется с мочой в виде йодистых солей (6 мг за 24 ч после принятых 200 мг Ам.). Его фармакологически активный метаболит дезэтиламниодарон имеет большой объем распределения и низкий клиренс. Период полужизни Ам. ( $t_{1/2}$ ) равен в среднем 30 дням с индивидуальными колебаниями от 10 до 110 дней. Для достижения постоянной концентрации и максимального эффекта требуется время, равное 3—5 периодам  $t_{1/2}$ —90—150 дней непрерывного лечения. Не ранее этого периода могут появиться и выраженные побочные реакции. Терапевтическая концентрация Ам. в сыворотке крови составляет 1—2,5 мкг/мл, а в эритроцитах крови несколько ниже. У детей Ам. метаболизируется быстрее и его эффект наступает уже в течение 24 ч. Для полной элиминации Ам. требуется время, равное 5 периодам  $t_{1/2}$ , т. е. 90—150 дней, если исходить из кинетики 1 порядка. Препарат, по-видимому, способен к кумуляции в тканях. Ам. выводится в основном через желудочно-кишечный тракт и очень мало—через почки. В первые дни выводится небольшое количество Ам., что указывает на накопление его в миокарде и жировой ткани. Это связано с исключительной липофильностью Ам., который накапливается, например, в жировой ткани в концентрациях в 300 раз выше, чем в сыворотке. Только через несколько дней при регулярном приеме препарата наступает постоянное эквивалентное принятой дозе выведение Ам.

Побочные явления встречаются очень редко в течение первых недель лечения даже при высоких дозах (до 2000 мг в день) и в большей степени, по-видимому, связаны с концентрацией и метаболизмом Ам. в эритроцитах.

Ам. влияет на ф-кинетику других кардиологических препаратов.

Препарат повышает активность гепарина. При добавлении Ам. к дигоксину (Дг.) концентрация Дг. в плазме возрастает уже с первых суток в течение 6—7 дней почти в 2 раза. Это может привести к угнетению синоатриальной (вплоть до остановки синусового узла) и атриовентрикулярной проводимости, токсическим явлениям со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта. При этом не возникает желудочковой или предсердной экстрасистолы из-за антиаритмического эффекта Ам. Взаимодействие



Ам. с Дг. связано с замедлением элиминации Дг. за счет снижения почечной канальцевой секреции, а также снижения экстраренальной элиминации. Дозу Дг. при присоединении Ам. следует уменьшить на половину. Сочетание Ам. с хинидином, дизопирамидом, мекситилом, аспиридином, прокаиномидом (новокаиномидом) может привести к повышению их концентрации в крови, сначала к удлинению интервала QT уже на 2-й день, а затем к особой двунаправленно-веретенообразной (сначала с постепенно нарастающей, затем постепенно уменьшающейся амплитудой комплексов) желудочковой тахикардией (torsade de pointes — пируэт) и в тяжелых случаях — к внезапной потере сознания.

Сочетание Ам. с  $\beta$ -адреноблокаторами и антагонистами кальция (верапамил, дилтиазем) приводит к замедлению частоты синусовых импульсов или усугубляет атриовентрикулярную (А—В) блокаду у больных с синусовой брадикардией, при синдроме слабости синусового узла и частичном А—В-блоке. Описаны случаи фибрилляции желудочков и внезапной остановки сердца после дачи 2 таблеток пропранолола больным, получавшим Ам., что потребовало в/в инфузии изопроterenола и электрической дефибрилляции. Ам. следует осторожно сочетать с анестетиками из-за опасности развития гипотензии и резистентной к атропину брадикардии, например во время операции.

Применение. Начинают с ударной дозы 200 мг 3 раза в день после еды в течение 5 дней, затем по 200 мг 2 раза в день. Далее через 2 нед от начала лечения переходят на поддерживающую дозу 200 мг в день, причем еженедельно 5 дней приема и 2 дня перерыв. При необходимости можно назначать ежедневно длительно по 200—400 мг в день под контролем, в частности ЭКГ и рентгеноскопии грудной клетки, не реже 1 раз в 3 мес. (из-за опасности токсического поражения легких — интерстициальных, альвеолярных инфильтратов, утолщения плевры).

Показания. Стенокардия напряжения, различные аритмии.

Противопоказания. Брадикардия, нарушения синоаурикулярной, атриовентрикулярной проводимости и проводимости в предсердно-желудочковом пучке, бронхиальная астма, гипотиреоз, беременность, коллапс. Следует осторожно применять в возрасте старше 70 лет, при остром инфаркте миокарда, осложненном левожелудочковой недостаточностью (возрастает давление в легочной артерии, венозное давление, удлиняется интервал QT при дозе 5 мг/кг и выше).

#### $\beta$ -АДРЕНОАКТИВАТОРЫ

$\beta$ -Адреноактиваторы — относительно новая группа ангиангинальных средств, оказывающих стимулирующее действие преимущественно на  $\beta_1$ -рецепторы сердца. Они отличаются от известных адреноактивирующих средств типа изопреналина (изадрина), которые стимулируют  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, вызывают значительную тахикардию, аритмию и выраженное усиление сократимости сердца, что неблагоприятно для больных ИБС. Из ангиангинальных  $\beta_1$ -адреноактиваторов известны представители класса  $\beta$ -аминокетонов оксифедрин и производное фенотиазинов — отечественный препарат **нонахлазин**.



Оксифедрин и нонахлазин имеют сложный спектр фармакологического действия, в котором, помимо  $\beta$ -адрено-стимулирующего эффекта, присутствует ряд важных компонентов: частичное  $\beta$ -блокирующее свойство, прямое хинидиноподобное действие на миокард, воздействие на метаболизм миокарда. Нонахлазин при этом приводит к более экономному по сравнению с оксифедрином использованию миокардом кислорода. Оба препарата увеличивают толерантность к физической нагрузке лишь у тех больных, у которых введение препаратов сопровождается уменьшением размеров левого желудочка и стимуляцией сократительной функции миокарда.

**Оксифедрин (Oxyfedrine) (Ок).** Патентованные названия: для 1-оксифедрина — ильдамен (Ildamen) и для d, l — оксифедрина — миофедрин (Myorphedrin). Химическое название: 3-( $\beta$ -Окси- $\alpha$ -метилфенэтиламино)-3'-метоксипропиофенона гидрохлорид. Таблетки ильдамена по 8 мг, капсулы по 16 мг. Таблетки миофедрина по 16 мг.

**Применение.** Внутрь по 8 мг 3 раза в день; при недостаточном эффекте — 16 мг 3 раза в день.

**Показания.** Стенокардия напряжения (нечастая) с брадикардией, гипотонией. Перспектива применения неясна.

**Противопоказания.** Аортальная недостаточность с явлениями нарушения кровообращения, субаортальный стеноз.

**Нонахлазин (Nonachlazinum) (Нх).** Химическое название: 2-Хлор-10- { 3-[1,4-дизабицикло-(4,3,0)-нонанил-4]-пропионил } -фенотиазина дигидрохлорид. Таблетки по 0,03 г.

**Ф-динамика (см. выше).** После однократного приема 300 мг Нх. не оказывает влияние на снижение сегмента ST у больных во время физической нагрузки, хотя они субъективно могут и отмечать уменьшение выраженности ангинозного приступа.

**Ф-кинетика.** У больных после приема Нх. в жидкой форме в дозе 300 мг внутрь пик концентрации в крови наступает приблизительно через 2 ч и достигает 50—100 нг/мл.

**Применение.** Назначают внутрь до еды в виде таблеток по 30 мг 3—4 раза в день. При необходимости суточную дозу увеличивают до 6 таблеток (180—240 мг). Прекращать лечение надо путем постепенного уменьшения дозы.

**Показания.** Стенокардия напряжения при сопутствующей гипотонии и брадикардии (?). Перспектива применения не ясна.

**Противопоказания.** См. Оксифедрин. Нарушения функции печени и почек.

#### ПРЕПАРАТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ПЕРЕНОСИМОСТЬ МИОКАРДОМ ГИПОКСИИ (АНТИГИПОКСАНТЫ)

Анаэробный гликолиз является, по-видимому, существенным источником покрытия энергетических потребностей миокарда при гипоксии. Например, состояние гипоксии в условиях постоянного пребывания в высокогорной местности сопровождается у местных жителей уменьшением (а не увеличением) коронарного кровотока и уменьшением потребления миокардом кислорода. Работоспособность миокарда при этом сохраняется на достаточно высоком уровне, что обеспечивается подключением анаэробного гликолиза как частичного источника энергии. Этот же



механизм используется у человека в эмбриональном периоде. Известно региональное значение анаэробногиза в эндокарде у взрослых людей. В условиях выраженного и распространенного атеросклероза во всех трех основных коронарных ветвях приходится рассчитывать на компенсаторные возможности анаэробного гликолиза, при этом следует учитывать, что активация анаэробного гликолиза, естественно, должна конкурентно угнетать аэробный метаболизм.

Из антиангинальных препаратов этой группы наиболее клинически апробирован пиридоксинил-глиоксилат. В последнее время появилась серия препаратов — антигипоксантов, эффективность которых в качестве антиангинальных средств еще не ясна.

**Пиридоксинил-глиоксилат** (Pyridoxinyl-glyoxylate) (ПГ). Патентованные названия: глио-6, глио-сиз (Glyo-6). Химическое название: пиридоксинил-глиоксилат. Капсулы по 100 мг, ампулы по 100—200 мг.

**Ф-динамика.** В условиях хронической гипоксии вызывает активацию анаэробных процессов и одновременно относительное торможение аэробных процессов. Является производным глиоксалевоы кислоты и пиридоксина. Глиоксалевоы кислота тормозит тканевое дыхание у животных. Пиридоксин известен как кофактор ферментов, участвующих в окислительных процессах трансминирования и дезаминирования. ПГ оказывает защитное действие на ультраструктуру миокарда при гипоксии.

**Ф-кинетика** не изучена.

**Применение.** Внутрь по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг 3 раза в день, однако это не всегда приводит к большему эффекту. Необходимо комбинировать ПГ с другими антиангинальными средствами,  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами; в/м можно вводить по 200 мг 2 раза в день. Однако парентеральное введение не имеет преимуществ перед приемом внутрь.

**Показание.** Распространенный стенозирующий атеросклероз всех трех основных коронарных ветвей с приступами стенокардии напряжения и покоя.

**Противопоказания** не установлены. У больных с начальными явлениями коронарного атеросклероза, локальными стенозами в одной из коронарных ветвей ПГ обычно неэффективен и даже может вызвать субъективное ухудшение.

#### АНАБОЛИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Как антиангинальные средства применяют с целью повышения работоспособности сердца и одновременно частичного увеличения коронарного кровотока.

Различают анаболические стероидные и нестероидные средства. Среди анаболических стероидных препаратов в качестве антиангинальных средств применяют депо-препараты: ретаболил (дека-дураболин), в меньшей степени — неробол и нероболл, так как они обладают минимальной андрогенной активностью, оказывают интенсивное и длительное анаболическое действие и не вызывают больших изменений в водно-солевом обмене у больных с нормальным функциональным состоянием почек. К



анаболическим нестероидным средствам относят оротат калия, инозий и др. Анаболические стероидные средства рассматриваются как допинговые и запрещены для применения в спорте.

**Ретаболил (Retabolil) (Р.).** Патентованные названия: Деса-Дугаболин и др. Производное тестостерона. Химическое строение 17-нор-тестостерон-17  $\beta$ -деканоат. Ампулы по 1 мл (50 мг) 5% раствора в масле.

**Ф-динамика.** Р. повышает работоспособность сердца благодаря увеличению содержания гликогена, креатинина и АТФ в сердечной мышце, повышает внутриклеточное содержание калия. Оказывает дигиталисоподобное действие. Обладает сильным анаболическим свойством, которое длительно сохраняется. Препарат малотоксичен.

**Применение.** Начинают с внутримышечной инъекции половинной дозы — 25 мг, через 3—5 дней вводят полную дозу — 50 мг, далее инъекции по 50 мг повторяют через 6—7 дней в течение 2—3 мес при постоянном наблюдении за массой тела и суточным диурезом.

**Показания.** Стенокардия с сопутствующим климатиксом, стенокардия напряжения и покоя у тяжелобольных (в комплексе с препаратами нитроглицерина пролонгированного действия,  $\beta$ -адреноблокаторами и другими ангиангинальными средствами), вегетативно-сосудистые дистонии в пожилом возрасте.

**Противопоказания.** Рак молочной железы, рак предстательной железы, недостаточность функции печени и почек. При сахарном диабете требуется уменьшение дозы инсулина.

**Нандролон фенил-пропионат (Nandrolone Phenyl-propionate) (Нф.).** Патентованные названия: дураболлин, нероболлин, феноболлин. Анаболический стероидный препарат. Химическое название: 17 $\beta$ -окси-19-нор-4-андростен-3-он-17- $\beta$ -фенилпропионат. Ампулы по 1 мл 1% и 2,5% раствора (10 и 25 мг) в масле.

**Ф-динамика, показания и противопоказания** те же, что для ретаболила.

Эффективность препарата при стенокардии несколько меньшая, чем у ретаболила.

**Метандростенолон (Methandrostenolonum) (МА).** Патентованное название: неробол, дианабол и др. Анаболический стероидный препарат. Химическое строение: 17 $\alpha$ -метил-андростадиен-1,4-ол-17 $\beta$ -он-3. Таблетки по 1 и 5 мг.

**Ф-динамика, показания и противопоказания** те же, что и для ретаболила. Из-за более частых побочных явлений и необходимости ежедневного приема МА используется реже, чем ретаболил.

**Применение.** По 1 таблетке (1 или 5 мг) 1—2 раза в день перед едой. Обязателен контроль за массой тела и диурезом.

**Калия оротат (Kalii orotas) (КО).** Патентованные названия: Диорон, Огориг. Химическое название: калиевая соль урацил-4-карбоновой (оротовой) кислоты. Нестероидный анаболический препарат. Таблетки по 0,25 и 0,5 г.

**Ф-динамика.** КО как исходный продукт для биосинтеза нуклеиновых кислот обладает анаболическим свойством. Ангиангинальный эффект выражен слабо, чаще всего отмечается при комбинации с анаболическими стероидами. КО нельзя рассматривать как калийзамещающий препарат.



**Применение.** По 1 таблетке 2—3 раза в день за 1 ч до еды или через 4 ч после еды.

**Противопоказания** не уточнены.

**Инозин (Inosinum) (Ин.).** Патентованные названия: Inosic-F, Ribonosite, рибоксин и др. Химическое название: 9-β-D-рибофурапозигиноксантин, или гиноксантин-рибозид. Препарат является производным пурина. Ампулы по 10 и 20 мл 2% раствора; таблетки по 0,2 и 0,3 г.

**Ф-динамика.** Ин. повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, улучшает коронарное кровообращение. Как нуклеотид проникает в миофибриллы, повышая их энергетический потенциал. В эксперименте положительно влиял на перинфарктную зону.

**Применение.** Внутрь по 0,4—0,6 г 3 раза в день. Можно вводить в/в медленно капельно по 10—20 мл 2% раствора.

**Показания.** Острый инфаркт миокарда, гепатит, невриты. Достаточных оснований для назначения при хронической ИБС нет.

#### СРЕДСТВА АНТИБРАДИКИНИНОВОГО ДЕЙСТВИЯ

Лекарства этой группы не обладают ни сосудорасширяющим, ни β-адреноблокирующим свойством. Они действуют на кининовую систему, в частности брадикинин, который, по-видимому, участвует как одно из звеньев в сложном патогенезе приступа стенокардии. Например, брадикинин — естественный стимулятор для возбуждения сенсорных рецепторов, сигнализирующих об ишемии миокарда и индуцирующих рефлекторные сердечно-сосудистые реакции, сопровождающие ангинозный приступ. В частности, он вызывает рефлекторную гипертонию, тахикардию, положительный инотропный эффект; после начального уменьшения периферического сопротивления сосудов — вторичное увеличение его, т. е. в конечном итоге прессорный эффект. Значительное увеличение концентрации брадикинина в миокарде может вызвать ангинозный приступ. Искусственное возбуждение синусового узла и возникновение тахикардии с развитием приступа стенокардии и ишемических изменений на ЭКГ сопровождается увеличением образования брадикинина в миокарде. Антибрадикининные препараты способны тормозить эти реакции на брадикинин. Кроме того, они предотвращают острый отек сосудистой стенки под влиянием химических и травматических стрессовых воздействий на нее, улучшают микроциркуляцию благодаря уменьшению повышенной проницаемости сосудистой стенки. Антибрадикининные препараты замедляют агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, вызывают генерацию мышечных и эластичных волокон в местах отложения холестерина в сосудистой стенке, активируют гликолитические ферменты, особенно глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу в артериальной стенке, повышают активность АТФазы и нуклеотидаз при атероматозных повреждениях сосудов, что имеет значение в течении атеросклеротического процесса. Они предотвращают фибриноидную дегенерацию мелких артериол. Однако механизм действия этой группы препаратов во многом остается неясным.

**Пармидин (Parmidinum),** пиридинолкарбамат (Pyridinolcarba-



mate) (Пк.). Патентованные названия: ангилин (Anginin), продек-тин (Prodectin) и др. Химическое название: бис-N-метилкарбаминный эфир 2,6-бис-оксиметилпиридина. Таблетки по 0,25 г.

Ф-динамика. См. с. 80, 159.

Ф-кинетика. Пк. быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. После приема 500 мг внутрь концентрация Пк. в плазме составляет 31,3—34 мкг/мл в течение 3—6 ч, а затем в течение 16—24 ч снижается до 10 мкг/мл. Пк. экскретируется в основном с мочой (за 48 ч около 30—51% принятой дозы) и калом.

Применение. По 1—2 таблетки (250—500 мг) 3—4 раза в день длительно — от нескольких недель до 6 мес и более.

Показания. Нечастая стенокардия напряжения главным образом в сочетании с перемежающейся хромотой на почве атеросклероза периферических артерий, сопутствующей атеросклеротической диабетической ретинопатией, трофическими язвами конечности на почве облитерирующего эндартериита и др. При частой стенокардии, особенно стенокардии напряжения и покоя, Пк. неэффективен.

Противопоказания. Относительным противопоказанием является АГ со склонностью к гипертоническим кризам.

### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Правильный выбор лекарственного средства для индивидуального лечения на I стадии невозможен без дифференцированного подхода. Это означает, что постановка диагноза в общей форме (ИБС, стенокардия) еще не определяет выбор антиангинального средства. Дифференцированный подход к назначению лекарства больным ИБС со стенокардией подразумевает, во-первых, отнесение больного к той или иной группе; во-вторых, уточнение стадии заболевания, ее тяжести, сопутствующих заболеваний, факторов риска; в-третьих, определение целесообразности назначения антиангинальных средств; в-четвертых, выбор группы лекарственных средств с наиболее вероятным эффектом; в-пятых, индивидуальный выбор конкретного препарата из данной группы, в адекватной дозе, назначение схемы его применения; в-шестых, при необходимости подбор оптимальной комбинации лекарственных средств.

Отнесение больного к той или иной группе для целей дифференциальной терапии может быть проведено на основании различных принципов. Очевидно, что классификация атеросклероза коронарных артерий по А. Л. Мясникову (ишемически-дистрофическая, тромбонекротическая и фиброзная) не дает оснований для выбора антиангинальных средств. Классификация Л. И. Фогельсона коронарной недостаточности по трем стадиям в какой-то мере близка Канадской классификации стенокардии по 4 функциональным классам. Стенокардия возникает при I классе во время очень больших нагрузок,



выполняемых быстро или длительно; при II классе — при ходьбе и подъеме по лестнице после еды, в морозную погоду, на холодном ветру, во время эмоционального стресса; при III классе — при ходьбе по ровному месту и в нормальном темпе, при подъеме по лестнице на один этаж; при IV классе — при малых нагрузках, часто в покое. Такая классификация указывает на тяжесть стенокардии, напряжения, но ее недостаточно для выбора антиангинальных средств.

Принципиальное значение для выбора терапии имеет выделение следующих форм стенокардии: а) стабильная, б) впервые возникшая; в) прогрессирующая (нестабильная); г) вариантная форма (покоя, стенокардия Принцметала).

Вместе с тем больные со стабильной стенокардией представляют собой неоднородную группу, а между указанными формами (б, в) существует определенная эволюция как в сторону стабильной стенокардии, так и в сторону грозных осложнений стенокардии (инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, смерть от ИБС).

Дифференцированный подход в отношении главным образом больных со стабильной стенокардией, предложенный Л. А. Мясниковым и В. И. Метелицей (1969, 1970) и основанный на патофизиологических и клинических характеристиках, позволяет отнести больного к одной из трех групп: с коронарнo-метаболической дезадаптацией (I), локальными коронарными стенозами (II) и с коронарной несостоятельностью вследствие распространенного стенозирующего атеросклероза во всех трех основных ветвях (III) (табл. 5). В зависимости от возможностей обследования больного врач ориентируется на имеющуюся в его распоряжении информацию.

Важно учитывать характер стеноза в коронарных артериях. **Фиксированный стеноз** — атеросклеротическое сужение ( $\geq 75\%$ ) коронарной ветви приводит к стабильной стенокардии в тот момент, когда сердце выполняет объем работы выше определенного резерва коронарного кровотока. У таких больных более или менее четко воспроизводятся тесты с физической нагрузкой. **Динамический стеноз** — временная ишемия миокарда вследствие преходящей неадекватной вазодилатации, например, в момент физической нагрузки, преходящей агрегации тромбоцитов, возникающих либо в неизмененных сегментах артерий, либо чаще всего в месте той или иной выраженности атеросклеротических поражений коронарных артерий. При этом могут развиваться приступы стенокардии при неожиданно небольшой физической нагрузке (ниже обычной) либо такой стеноз протекает бессимптомно в виде безболевых депрессий или подъема сегмента ST (по данным суточного ЭКГ-мониторирования), а также в виде внезапных и необъяснимых приступов левожелудочковой недостаточности либо пароксизмов аритмии. Не только при стабильной стенокардии, но почти у 10% больных с так называемой нестабильной (прогрессирующей) стенокардией может иметь место динамический стеноз. Таким больным при отсутствии фиксированного стеноза не показано аортокоронарное шунтирование или транскатетеральная коронарная ангиопластика. **Смешанная форма** — физические нагрузки фиксированной величины вызывают ишемию миокарда, но, кроме этого, имеют место

Таблица 5  
Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца с помощью информации

| Признак                                    | Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца с помощью информации |  |
|--|---|--|
|  | I группа (коронарно-метаболическая дезадаптация)                                    | II группа (локальные коронарные стенозы) |
| III группа (распространенный атеросклероз) | Средняя и тяжелая   | Средняя и тяжелая                        |



Таблица 5

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией по группам  
[по Мясникову Л. А., Метелице В. И., 1974, с дополнениями]

| Признак   | I группа (коронарно-метаболическая дезадаптация) | II группа (локальные коронарные стенозы)       | III группа (коронарная несостоятельность)                                     |
|---|--|--|---|
| Возраст больных                                   | Чаще молодой                                     | Преимущественно средний и пожилой              | Средний и преимущественно пожилой   |
| Продолжительность заболевания                     | Небольшая  | От нескольких месяцев до нескольких лет        | Обычно большая  |
| Стенокардия                                       | Напряжения (редко)                               | Напряжения (часто), напряжения и покоя (редко) | Напряжения и покоя (почти постоянно)  |
| Функциональный класс (по Канадской классификации) | I  | II—III   | III—IV  |
| Перенесенный инфаркт миокарда                     | Возможен (редко)                                 | Возможен                                       | Часто повторные крупно- или мелкоочаговые изменения в разных отделах миокарда |
| ЭКГ в покое                                       | Нормальная или признаки перенесенного инфаркта   | Периодически или постоянно изменена            | Обычно значительно изменена   |



| Признак                                      | I группа (коронарно-метаболическая дезадаптация)  | II группа (локальные коронарные стенозы)   | III группа (коронарная несостоятельность)   |
|--|---|--|---|
| ЭКГ-мониторирование                          | В отсутствие приступов стенокардии без изменений. При приступах стенокардии — депрессия сегмента ST | Ишемические депрессии сегмента ST при физических нагрузках, редко в покое; при приступах стенокардии и безболевые; возможны редкие подъемы сегмента ST в покое при приступах | Ишемические депрессии сегмента ST болевые и безболевые при нагрузках и в покое; возможны подъемы сегмента ST; нарушения ритма |
| Переносимость нагрузок                       | Нормальная  | Часто снижена  | Резко снижена   |
| Велоэргометрия и подобные пробы с нагрузками | Могут выявляться ишемические изменения при субмаксимальной нагрузке (не обязательно!)               | Часто выявляются ишемические изменения при субмаксимальных и меньших нагрузках   | Почти всегда выявляются ишемические изменения при ограниченных нагрузках  |
| Коронарографические данные                   | Нет выраженных окклюзионных поражений   | Окклюзии или ограниченный стеноз (>75% просвета) одной основной артерии или нескольких коронарных ветвей   | Распространенный стенозирующий процесс в основных коронарных ветвях   |
| Характер стеноза (предположительный)         | Динамический стеноз, коронарный спазм   | Фиксированный стеноз, динамический стеноз, смешанная форма   | Смешанная форма   |



| Характер стеноза (предполо-<br>жительный) | Окклюзия или ограниченный стеноз (>75% просвета) одной основной артерии или не-<br>скольких коронарных ветвей | Распространенный стеноз при<br>общих процессах и основных ко-<br>ронарных ветвей |
|---|---|--|
| Динамический коронарный спазм             | Фиксированный стеноз, дина-<br>мический стеноз, смешанная<br>форма  | Самостоятельная форма  |

проходящие эпизоды ишемии миокарда без видимой причины либо при значительно меньших физических нагрузках, которые ранее хорошо переносились. Здесь в первую очередь необходимо проводить дифференциальную диагностику со случаями нестабильной (прогрессирующей) стенокардии лучше всего в палате интенсивного наблюдения. Тонкая дифференциация локализации характера выраженности и продолжительности стеноза в коронарных артериях невозможна без проведения селективной коронароангиографии.

**Уточнение стадии и тяжести заболевания.** Необходимо иметь в виду, что установленные морфологические изменения в коронарных артериях и даже перенесенный в прошлом инфаркт миокарда не только не определяют выбора лекарственного средства, но и вообще не могут явиться достаточным основанием для обязательного назначения медикаментозной терапии. ИБС протекает волнообразно — с периодами обострений и ремиссий. Потенциальные возможности антиангинальных средств в большинстве случаев делают нецелесообразным их назначение в период ремиссии, т. е. когда нет приступов стенокардии и ее эквивалентов. Большинство антиангинальных средств следует назначать только при наличии приступов стенокардии с целью добиться ремиссии, которая может быть продолжительной, в том числе у больных III группы. По достижении ремиссии желательно постепенно прекратить прием антиангинальных средств либо свести их количество и дозы к минимуму. Тяжесть заболевания, обуславливающая выбор лекарства и его дозу, определяется не столько анамнестическими данными (перенесенный инфаркт миокарда или повторные очаговые изменения и т. п.), сколько на основании частоты типичных или атипичных (но достоверных) приступов стенокардии в течение суток, последней недели, последнего месяца, переносимости физических нагрузок (желательно подтвержденной пробой с велоэргометрией, тредмилом, если нет противопоказаний), потребностью применения нитроглицерина для купирования приступов в последнее время. Если по данным селективной коронарографии или других методов исследования (например, при ультразвуковой локализации проксимального отдела левой коронарной артерии) основной ствол левой коронарной артерии не поражен, то почти у 90% больных в течение 3 лет может оказаться эффективным адекватно подобранное консервативное (медикаментозное) лечение антиангинальными препаратами, несмотря даже на множественные поражения других ветвей коронарных артерий.

Принципиальное значение для последующего выбора медикаментозной терапии имеет учет сопутствующих заболеваний — АГ либо гипотонии, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, заболеваний бронхолегочной системы (бронхиальная астма), заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сахарного диабета и т. д. Для назначения наряду с антиангинальной терапией других лекарственных средств важно также выявление факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, нарушенная толерантность к углеводам).

**Определение целесообразности назначения антиангинальных средств.** В отношении большинства пре-



паратов прежде всего необходимо установить, действительно ли у больного ИБС имеется стенокардия, а не часто встречающиеся кардиалгии другого генеза, требующие другого лечения; достаточно ли уделено внимание мероприятиям общего характера — урегулированию режима труда и отдыха, прекращению курения, физическим тренировкам, начиная с лечебной физкультуры, в определенных случаях устранению возможных стрессовых ситуаций дома и на работе. Затем надо решить вопрос о возможности лечения только седативными средствами, транквилизаторами, другими психотропными средствами или только путем психотерапии. Все эти средства без назначения специальных антиангинальных препаратов могут дать положительные результаты в амбулаторной практике у  $2/3$  больных стенокардией.

Выбор предположительно наиболее эффективной группы антиангинальных средств и конкретного препарата должен быть основан на дифференцированном подходе. При этом исходят из потенциальных возможностей лекарственных средств с учетом трех групп больных, имея в виду: а) данные о предыдущем медикаментозном лечении и его эффективности с уточнением дозировки и схемы лечения; б) переносимость больным различных лекарств, в том числе предполагаемых к назначению, а также указания в анамнезе на аллергические заболевания, лекарственную и пищевую аллергию; в) наличие сопутствующих заболеваний. При правильно подобранной дозе эффект избранного лекарства обычно должен проявиться в течение 1—2-й недели лечения. Специальные фармакодинамические пробы позволяют сделать индивидуальный выбор конкретного препарата, необходимой разовой дозы и определить частоту приема лекарства в течение суток. Такие пробы можно провести в стационаре в течение нескольких дней. Для этого используют такие методы, как электрокардиографическое мониторирование с регулярно повторяющимися индивидуально подобранными стандартными нагрузками на тредмиле (о выраженности и продолжительности эффекта судят по изменению величины снижения сегмента ST), нагрузочные пробы с велоэргометрией, тетраполярную реографию с конечностями, импеданс-кардиографию, спирометрию и т. д.

Больным I группы могут помочь любые сосудорасширяющие средства, а еще раньше и в большей степени — мероприятия общего характера, седативные препараты и транквилизаторы. При редких приступах стенокардии следует применять таблетки нитроглицерина, спорадически перед большими нагрузками тринитролонг или изосорбида динитрат. В периоды обострения заболевания — см. лечение больных II группы.

Больным II группы на фоне мероприятий общего характера антиангинальное лечение можно начинать препаратами одной из трех основных групп: 1) нитратами, в частности умеренно пролонгированными формами нитроглицерина — сустакон, нитронгом, тринитролонгом; либо изосорбида динитратом (нитросорбидом), пролонгированной формой — динитросорбилонгом; 2) антагонистами кальция — верапамилом, нифедипином, дилтиаземом; 3)  $\beta$ -адреноблокаторами — пропранололом, пиндололом, окспренололом, а также пролонгированными препаратами — надололом, атенололом. Выбор препаратов из этих трех групп



индивидуален. Больным с преобладанием «фиксированного» характера стеноза иногда условно рекомендуют средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде— $\beta$ -адреноблокаторы из антагонистов кальция—верапамил. При так называемом динамическом стенозе иногда условно рекомендуют нитраты, антагонисты кальция, теоретически показаны антиагрегационные препараты. При смешанной форме индивидуально выбирают препарат из 3 основных групп. У больных этой группы при относительно нетяжелой и редкой стенокардии могут оказаться полезными также такие препараты, как амиодарон, ряд вазодилататоров (лидофлазин, но-шпа). В случаях сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии— $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция; при аритмиях—амиодарон,  $\beta$ -блокаторы, иногда верапамил; при явлениях климакса анаболические средства (в комплексе с основными препаратами), при перемежающейся хромоте (редких приступах стенокардии)—антибрадикининовое средство пиридиноккарбамат. Значение  $\beta$ -адреноактиваторов остается неясным.

Больным III группы следует с особой тщательностью начинать терапию, основываясь только на наиболее эффективных препаратах из 3 основных групп. Из нитратов здесь применяют препараты умеренно пролонгированного действия—препараты нитроглицерина—сустанг, нитронг (в больших дозах, так как формы «митте» не дают надежной терапевтической концентрации в крови), тринитролонг, мази нитроглицерина, очень пролонгированные формы нитроглицерина в виде пластырей (типа нитродерм); препараты изосорбида динитрата—нитросорбид, динитросорбиолонг, мази. Из антагонистов кальция назначают верапамил, нифедипин, однако в больших дозах и лечение проводят более продолжительное. Из  $\beta$ -адреноблокаторов предпочтение отдается пропранололу, пролонгированным препаратам надололу, атенололу. У таких больных анаболические средства имеют значение, но чаще всего как дополнительный препарат в комплексной терапии. С целью активации анаэробного гликолиза для увеличения переносимости хронической гипоксии именно таким больным назначают пиридоксинил-глиноксилат (глиосиз) в комбинации с другими антиангинальными средствами. При выборе препаратов, конечно, следует учитывать характер сопутствующих заболеваний, а также показания и противопоказания для отдельных препаратов.

Выбор наиболее эффективного препарата и схемы его применения. Для антиангинальной терапии желательно выбрать не просто эффективный, а наиболее эффективный препарат. Наряду с субъективными методами (по изменению количества приступов стенокардии, количества потребляемых таблеток), результаты которых зависят от изменения физической активности больного, его привычек, образа жизни, памяти, внимания к своему здоровью, важное значение имеют объективные методы. Например, можно использовать метод парных велоэргометров (ВЭМ): две нагрузки на ВЭМ проводят в один и тот же день до и после приема разовой дозы исследуемого препарата. На основании величины прироста продолжительности нагрузки после приема препарата в период ожидаемого максимума его действия с учетом идентичных критериев прекращения



обеих нагрузок можно сделать заключение о наличии или отсутствии эффекта разовой дозы препарата. При отсутствии эффекта первого из предполагаемых для лечения препаратов через 1—2 дня можно провести парные ВЭМ с другим препаратом. Все эти исследования с целью объективизации эффекта препарата могут быть осуществлены кардиологом в диспансере, поликлинике. В наиболее сложных случаях можно провести в кардиологическом стационаре скрининг «эталонных» препаратов из 3 основных групп с помощью парных ВЭМ с интервалом 1—2 дня. На основании такого скрининга могут быть выбраны действительно наиболее эффективный препарат, соответствующая разовая доза и схема его назначения в течение суток.

Для индивидуального выбора антиангинальных средств можно использовать в кардиологических стационарах также ЭКГ-мониторирование, в том числе с повторными индивидуально подобранными идентичными нагрузками на тредмиле (о выраженности и продолжительности эффекта здесь судят по изменению величины депрессии сегмента ST), тетраполярную реографию с конечностей, импеданс-кардиографию, спирометрию и т. д.

Лекарственные средства при различных формах стенокардии. Наряду со стабильной формой стенокардии выделяют 3 формы, требующие особого внимания при выборе препаратов.

Впервые возникшая стенокардия—давность заболевания от начала первого приступа до 2—3 мес. Прогностически—неблагоприятная форма из-за частого развития инфаркта миокарда и внезапной смерти (у 15—17% больных). Наибольшее число осложнений отмечается у больных с быстронарастающей тяжестью стенокардии покоя. Учитывая, что у этих больных может иметь место динамический стеноз в коронарных артериях, им показано назначение нитратов или антагонистов кальция. В случаях выраженного органического («фиксированного») стеноза можно рассчитывать на эффект  $\beta$ -адреноблокаторов и верапамила. Такие больные в первые дни нуждаются в особо тщательном наблюдении, так как их состояние может в ряде случаев быть приравнено к прогрессирующей стенокардии.

Прогрессирующая (нестабильная) стенокардия—изменение характера стенокардии, присоединение стенокардии покоя к приступам при физической нагрузке, нарастание частоты приступов, появление ночных приступов, сопровождающихся удушьем, иногда появление изменений на ЭКГ ишемического характера. Ее продолжительность от нескольких недель до 2—3 мес. Нередко эта форма стенокардии осложняется инфарктом миокарда. Однако следует избегать гипердиагностики этой формы стенокардии. Такие больные нуждаются в срочной госпитализации в кардиологические отделения. Лекарственные средства обычно назначают в достаточно больших дозах и в комбинациях: а)  $\beta$ -адреноблокаторов с нитратами; б) нитраты в комбинации с  $\beta$ -блокаторами и антагонистом кальция нифедипином; в) верапамил и нитраты; сочетание с антикоагулянтной терапией—гепарином в первые несколько дней с переходом на непрямые антикоагулянты. В высококвалифицированных кардиологических стационарах иногда проводят селективную коронарографию и при соответствующих показаниях либо вводят в/в



или внутрикороноарно фибринолитические средства (см. Стрептокиназа, Стрептодеказа), либо проводят чрескожную транскатетерную ангиопластику (баллонирование коронарных артерий), либо аортокороноарное шунтирование.

Стенокардия покоя (вариантная, типа Принцметала) — ангинозные приступы возникают в покое, сопровождаются переходящими электрокардиографическими признаками, из которых наиболее характерен подъем (а не депрессия) сегмента ST. Возможны также безболевые подъемы ST в течение суток. У таких больных доказана высокая склонность к ангиоспазму в коронарной артерии. Возможности суточного ЭКГ-мониторирования повысили выявляемость этой формы, а также смешанной (наряду с приступами стенокардии напряжения). Прогноз при этой форме может быть тяжелым; ее иногда относят к нестабильной стенокардии наряду с впервые возникшей и прогрессирующей формами стенокардии напряжения. У больных могут отмечаться при ЭКГ-мониторировании различные нарушения ритма (желудочковые и суправентрикулярные). Учитывая склонность к коронарным спазмам, таким больным предпочитают назначать антагонисты кальция (особенно нифедипин) и нитраты, которые могут оказать наряду с антиангинальным, возможно, и антиаритмический эффект.

Лекарственные средства при неосложненном инфаркте миокарда [Руда М. Я., Зыско А. П., 1981, и др.]. Начиная с догоспитального периода при соответствующих показаниях с учетом возможных противопоказаний проводят: 1) купирование тяжелого ангинозного приступа с помощью наркотических анальгетиков, так как нитроглицерин чаще всего неэффективен. Назначают морфин, промедол чаще всего в комбинации с атропином, димедролом, аминазином. Однако морфин и морфиноподобные препараты усиливают ацидоз и склонность к тромбообразованию, а аминазин может вызвать гипотензию и тахикардию. Часто назначают наркотические анальгетики с нейролептиками (фентанил с дроперидолом), но они могут вызвать угнетение дыхания и гипотензию. Иногда прибегают к ингаляции смеси закиси азота с кислородом в сочетании с нейролептиками. При остаточных не очень интенсивных болевых ощущениях можно ввести анальгин вместе с антигистаминными и нейролептическими средствами. В последнее время прибегают к в/в введению нитроглицерина. Однако ввиду опасности передозировки следует иметь наготове симпатомиметические средства (норадреналин, допамин, мезатон и др.). Можно применять и гепарин либо гепарин с фибринолизинем и/в, проводить в отдельных случаях спинномозговую анестезию; 2) ликвидация тромба с помощью тромболитических средств в ранние сроки — 2—4 ч от начала острого инфаркта миокарда, но обычно не позже 6 ч. Можно вводить стрептокиназу внутрикороноарно или в/в, стрептодеказу в/в (однократно); 3) ограничение размера инфаркта в первые 18 ч (по Braunwald, 1976): а) уменьшение потребности миокарда в кислороде с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов, нитратов (в частности, в/в нитроглицерина); уменьшение посленагрузки, торможение липолиза, а в случаях сердечной недостаточности — препараты дигиталиса; б) увеличение снабжения миокарда кислородом путем повышения артериального напряжения кислорода,



повышения активности анаэробного метаболизма с помощью перфузии смеси глюкозо-инсулин-калия; в) улучшение транспорта к ишемизированной зоне с помощью введения гиалуронидазы; г) действие на реактивные воспалительные процессы. Делаются попытки введения кардиотонического средства креатинин-о-фосфата \*, нинозие-Р (рибоксина), простагландина Е<sub>1</sub>\*, 1-карнитина\*, метапрогерола\*, коэнзима Q\*<sub>10</sub>. Однако в клинических условиях трудно объективными методами подтвердить эффект этих лекарственных средств; 4) профилактика аритмий: местные анестетики (лидокаин, тримеканн, пиромекаин и др., поляризующие смеси, возможно, β-адреноблокаторы (с учетом противопоказаний). Однако более принципиальное значение имело бы введение препаратов, обладающих специфическим антифибрилляторным эффектом (для профилактики внезапной смерти); 5) основные антиангинальные препараты при наличии приступов стенокардии; нитраты, антагонисты кальция; 6) необходимо по возможности строго дифференцировать показания к лекарственным препаратам и для избежания нежелательного их взаимодействия и токсического действия разумно ограничивать их назначение.

Выбор оптимальной комбинации антиангинальных лекарственных средств зависит не только от группы, к которой отнесен больной, но и от предшествующего опыта лечения отдельными препаратами. Комбинацию антиангинальных средств, как правило, следует осуществлять путем выбора наиболее перспективных препаратов из разных групп лекарственных средств, «ступенеобразно». Например, если при индивидуальном выборе наиболее эффективным был нитрат, в частности нитросорбид, а при курсовом лечении его эффект оказался недостаточным, на I ступени не следует присоединять другой нитрат (мазь нитроглицерина и т. п.), лучше продолжить монотерапию с помощью больших доз, более частого приема препарата. При необходимости с учетом противопоказаний переходят к комбинации: на II ступени — с  $\beta$ -адреноблокаторами либо с антагонистами кальция; на III ступени назначают нитрат с  $\beta$ -блокатором и антагонистом кальция (желательно сочетать пропранолол не с верапамилом, а с нифедипином). Если на I ступени наиболее эффективным был антагонист кальция, то при необходимости комбинации на II ступени присоединяют нитрат либо  $\beta$ -блокатор (избегают сочетание верапамила с пропранололом); на III ступени — антагонист кальция, нитрат и  $\beta$ -адреноблокатор. В случаях назначения на I ступени  $\beta$ -блокатора при необходимости на II ступени присоединяют нитрат либо антагонист кальция, а на III ступени — назначают  $\beta$ -блокатор с нитратом и антагонистом кальция. Назначение комбинации может привести к уменьшению дозировки каждого из составных ее частей (препаратов), к лучшей переносимости препаратов. Иногда препараты, неэффективные каждый в отдельности, при их сочетании оказывают достаточное антиангинальное действие. В ряде случаев оказывает эффект комбинация двух различных по действию антагонистов кальция: верапамила с нифедипином. При неэффективности монотерапии (на I стадии) необходимо иметь в виду возможность развития толерантности к препаратам, в частности к нитратам. В этих случаях



целесообразно не переходить ко II ступени комплексной терапии, а изменить препарат из группы нитратов, назначить другую схему приема в течение суток (прерывистую) либо временно отменить препарат на 3—5 дней — срок, достаточный для восстановления эффекта при развитии толерантности к нитратам. Для больных II группы и особенно III группы при неэффективности лечения отдельными препаратами может оказаться полезной комбинация нитроглицерина пролонгированного действия и  $\beta$ -адреноблокатора (в частности, сустанга и пропранолола) в соответствующих индивидуально подобранных дозах, иногда в сочетании с анаболическими средствами.

Фиксированная ступенчатая схема назначения антиангинальных препаратов была предложена американскими авторами (1982—1983). Она не предусматривает ни дифференцированного, ни индивидуального подхода, во всяком случае на I ступени. Ее рекомендуют как при стабильной, так и при нестабильной стенокардии: на I ступени назначают всем больным нитраты; на II ступени нитраты комбинируют с  $\beta$ -адреноблокаторами, если отмечена рефрактерность больного к максимальной дозе нитратов. На III ступени нитраты комбинируют с антагонистами кальция. Их назначают, если  $\beta$ -адреноблокаторы неэффективны, а также в случаях, когда подразумевается наличие ангиоспазма (и тем более при вариантной стенокардии). Такая схема не подкреплена результатами длительных исследований. Она не учитывает существенные различия между группами больных, а также важные индивидуальные различия, обуславливающие эффективность препаратов из 3 основных групп антиангинальных средств.

Дифференцированный подход и на его основе адекватное индивидуальное лечение антиангинальными средствами позволяют добиться ремиссии заболевания у большинства больных стенокардией, в том числе и при распространенном стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий.

В случаях поражения основного ствола левой коронарной артерии, развития нестабильного состояния либо при рефрактерности к основным антиангинальным препаратам (в том числе и при их комбинациях) необходимо рассмотреть возможные показания и противопоказания к хирургическому лечению (аортокоронарное шунтирование и др.) или к менее травматической ТЛКА, т. е. баллонной дилатации в месте «фиксированного» (органического) стеноза коронарных артерий. Показания и техника выполнения ТЛКА разрабатываются. После хирургического лечения и ТЛКА больным нередко все же назначают антиангинальные и антиагрегационные препараты, что затрудняет клиническую оценку собственно неконсервативных методов лечения.

Лекарственные средства в профилактике ишемической болезни сердца. Профилактика ИБС складывается из первичной и вторичной.

Первичная профилактика с помощью медикаментозных средств ставит своей целью предупреждение возникновения ИБС путем воздействия на основные факторы риска: АГ<sup>1</sup>, гиперхолестеринемию.

<sup>1</sup> См. с. 161.



Факторы риска — не причина ИБС. Это эпидемиологическое понятие. К ним относят факторы, определяемые во внешней среде или вытекающие из характеристик (показателей, в частности, уровня АД, холестерина в сыворотке крови) внутри популяции. Факторы риска ассоциируются с большей частотой распространения ИБС и большим инцидентом (частотой возникновения новых случаев) ИБС по данным проспективных исследований. Борьба с факторами риска может привести к уменьшению инцидента ИБС.

Общие мероприятия (социально-культурные, гигиенические, диетические) играют основную роль в первичной профилактике, направленной на такие факторы риска, как курение, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, нервный стресс и др.

Лекарственная профилактика направлена обычно на гиперлипидемию, в частности на гиперхолестеринемию<sup>1</sup>, артериальную гипертензию<sup>2</sup>.

Вторичная профилактика с помощью медикаментозных средств среди лиц, имеющих признаки ИБС, ставит своей целью предупреждение таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, внезапная смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

**Стенокардия.** Больные стенокардией нуждаются в первую очередь в диспансерном наблюдении и проведении общих мероприятий по урегулированию режима труда и быта. Вторичную профилактику целесообразно проводить, исходя из принципов дифференцированного и индивидуального лечения<sup>3</sup>. Избранные лекарственные средства назначают только в период обострения заболевания и отменяют постепенно при наступлении ремиссии. Следует стремиться к минимальным дозам и количеству лекарственных средств, применяемых с целью вторичной профилактики. Гиполипидемические средства при стабильной гиперлипидемии у лиц молодого возраста могут оказаться эффективными, но в пожилом возрасте, по всей вероятности, не влияют на прогноз жизни.

**Инфаркт миокарда.** Больные, перенесшие инфаркт миокарда, нуждаются в комплексной программе реабилитационных мероприятий. При отсутствии приступов стенокардии длительное профилактическое назначение антиагинальных средств неоправдано. Исключение, по-видимому, составляют  $\beta$ -блокаторы (БАБ). Больничная летальность среди больных инфарктом миокарда составляет 12—18% и зависит от срока поступления в стационар. Почти 70% погибающих от острого инфаркта миокарда умирают на догоспитальном периоде. В последующие годы среди выживших ежегодная летальность составляет: от 2 до 6 мес 8,9%, от 7 до 30 мес 4,4%, от 31 до 54 мес 3,7%, т. е. в 4—8 раз выше, чем среди населения без признаков ИБС (около 1% в год). Длительное применение БАБ после перенесенного острого инфаркта миокарда может, по-видимому, уменьшить частоту повторных инфарктов миокарда (в среднем на 28%) и

<sup>1</sup> См. с. 150.

<sup>2</sup> См. с. 161.

<sup>3</sup> См. с. 81.



инцидента внезапной смерти (в среднем на 25%). Профилактический эффект БАБ не зависит от их кардиоселективности, мембраностабилизирующих свойств, а также от их антиаритмического действия, но в меньшей степени свойствен БАБ с собственной симпатомиметической активностью. БАБ, по видимому, способны уменьшить зону ишемии.

*Особенности профилактического назначения БАБ:*

а) начинают применять чаще всего в первые 3 нед после острого инфаркта миокарда после стабилизации гемодинамических показателей. Назначение их в первые сутки заболевания, тем более внутривенно, еще недостаточно обосновано;

б) необходимо учитывать известные показания и противопоказания к назначению БАБ. В частности, у пожилых больных (старше 65—70 лет) их следует применять с осторожностью из-за большой частоты побочных явлений;

в) наиболее показаны группе высокого риска: частая стенокардия напряжения, нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну);

г) назначают в течение 1—2 лет;

д) показаны больным после аортокоронарного шунтирования.

Адекватная длительная профилактика с помощью БАБ 100 больным после перенесенного инфаркта миокарда может содействовать сохранению жизни дополнительно 6 больным по сравнению с теми, кто не принимал БАБ.

*Хирургическое лечение* (аортокоронарное шунтирование), за исключением случаев поражения основного ствола левой коронарной артерии, не оказывает существенного влияния на частоту повторных инфарктов миокарда и продолжительность жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда и не имеющих приступов стенокардии. Влияние ТЛКА (баллонирование коронарных артерий) на прогноз жизни еще не ясно, а показания к его проведению ограничены. Показания к применению гиполипидемических средств те же, что и при стенокардии.

*Антитромбоцитарные средства*—ацетилсалициловая кислота, сульфинпиразон (антуран), дитиридамола (кураптил)—можно назначать длительно в течение многих месяцев с целью вторичной профилактики тромбозов при условии тщательного учета показаний, противопоказаний и контроля за возможными побочными явлениями. Антикоагулянты (прямого и непрямого действия) не находят широкого применения, за исключением специальных показаний (длительный постельный режим, тромбоэмболические осложнения в анамнезе или определенная угроза их возникновения, а также выраженные изменения свертывающей и антисвертывающей систем крови).

*Нарушения сердечного ритма.* У больных, перенесших инфаркт миокарда, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), зарегистрированная на обычной ЭКГ, ассоциируется с увеличением в 2 раза риска внезапной смерти по сравнению с такими же больными без ЖЭ. Выявление при нагрузочных тестах либо при суточном ЭКГ-мониторировании частых парных, залповых, ранних (R на T) ЖЭ, а также эпизодов желудочковой тахикардии также рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор (особенно ранних ЖЭ). Возможно, что  $\beta$ -адреноблокаторы в индивидуально подобранных дозах и неко-



торые другие антиаритмические средства (этмозин и др.) окажутся полезными в профилактике внезапной смерти больных ИБС с желудочковой экстрасистолой (особенно с частой, полиморфной, залповой или ранней). При нарушениях проводимости при ИБС по типу полной атриовентрикулярной блокады требуется проведение вторичной профилактики с помощью электроимпульсной терапии, а лекарственные средства неэффективны.

При сердечной недостаточности необходимо дифференцированное лечение с целью профилактики ИБС (подробно см. главу VIII).

Безболевая форма ИБС (за исключением аритмического варианта): а) наличие зубца Q, указывающее на перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, без других клинических признаков или факторов риска является прогностически неблагоприятным в отношении общей смертности и смертности от ИБС. Вместе с тем при этой форме ИБС нет достаточных оснований для длительного назначения с целью вторичной профилактики антиангинальных средств. Однако такие больные нуждаются в диспансерном наблюдении у кардиолога; б) «немое» течение ИБС — у больных нет приступов стенокардии, однако при дозированных физических нагрузках (велоэргометрия и др.) либо при суточном ЭКГ-мониторировании у них выявляются депрессии сегмента ST и в ряде случаев болевой синдром, которые проходят после прекращения физической нагрузки, либо при суточном ЭКГ-мониторировании выявляются в покое подъемы сегмента ST. Такие больные, в том числе без болевого синдрома, нуждаются в диспансерном наблюдении у кардиолога с подбором антиангинальных средств обязательно с помощью метода парных велоэргометрий, если депрессия сегмента ST возникает при физических нагрузках.

Профилактика кардиологических заболеваний с помощью лекарственных средств должна строиться на принципах индивидуальной фармакотерапии: дифференцированного подхода, адекватности лечения, последовательности в назначении лекарств, длительности их применения, своевременности назначения, обоснованной комплексности с учетом оценки эффективности, побочных явлений, а также приемлемости лекарственной терапии для населения.



## Глава V

# АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Эффективное применение антиаритмических средств зависит, в частности, от точности диагноза, понимания электрофизиологических основ нарушения ритма, а также от знания механизмов действия лекарственных средств на нормальные и измененные сердечные клетки.

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Основным свойством сердечной мышцы является ее электрическая возбудимость, при этом свойства предсердных и желудочковых мышечных волокон отличаются от свойств специализированной проводящей системы.

*Сердечная клетка в состоянии покоя* (диастолы, поляризации) — фаза 4 (см. рис. 4) — имеет отрицательный заряд, обусловленный концентрационным градиентом ионов калия (K), равным 30:1. Это означает, что внутри сердечной клетки концентрация ионов K приблизительно равна 150 моль/л, а вне клетки — около 5 моль/л, что обуславливает отрицательный трансмембранный потенциал покоя, равный для волокон предсердия 65—75 мВ, а для миофибрилл желудочков 90—95 мВ. На кривой трансмембранного электрического потенциала состояние покоя в фазе 4 (см. рис. 4, А) представляет собой горизонтальный отрезок. Специализированные волокна синусового узла, атриоventрикулярного узла и системы Гиса — Пуркинье в диастолу обладают дополнительным свойством — медленной диастолической активацией (деполяризацией), что отражено в виде наклонного отрезка фазы 4 (см. рис. 4, Б).

*Фаза активирования* (деполяризации) обозначена на рис. 4 как фаза 0. Она характеризуется тем, что отрицательный потенциал покоя уменьшается до критической величины порогового потенциала (около -60 мкВ) и затем быстро становится положительным (до +30 мВ). В эту фазу отмечается быстрый ток ионов натрия внутрь клетки. В результате клетка получает положительный заряд, внеклеточная среда становится отрицательно заряженной.

*Фаза возвращения в состояние покоя* (реполяризации) начинается с ранней быстрой реполяризации (фаза 1 на рис. 4, А, Б), когда в клетку, по-видимому, поступают ионы хлора; далее переходит в медленную реполяризацию (фаза 2 на рис. 4, А), когда внутрь клетки медленно поступают ионы кальция; наконец, поздняя реполяризация (фаза 3 на рис. 4, А), которую ассоциируют с выходом ионов калия из клетки. ЭКГ, регистри-



руемая с поверхности тела, отражает суммированные трансмембранные потенциалы миокарда: волна *P* соответствует предсердной деполяризации, комплекс *QRS*—желудочковой деполяризации, а именно фазе 0; сегмент *ST*—фазам 1 и 2, а зубец *T*—фазе 3 на кривой трансмембранного потенциала.

Механизмы сердечной аритмии могут быть трех видов, а именно: 1) вызванные нарушением автоматизма или генерации импульса; 2) нарушением проводимости импульсов и 3) сочетанием нарушений автоматизма и проводимости.

Нарушения автоматизма являются результатом изменения нормального механизма автоматизма, т. е. замедления диастолической фазы 4 трансмембранного потенциала. Вследствие этого изменяются частота, ритм и место начала импульсации. Например, увеличение наклона кривой в фазе 4 в клетках синусового узла приводит к тахикардии, а уменьшение наклона—к брадикардии или выпадению импульса. Могут иметь место повышение либо угнетение автоматизма в нормальном водителе ритма или повышение автоматизма в эктопическом либо в латентном водителе ритма. Фармакологические воздействия в этих случаях направлены на изменение наклона кривой в фазе 4, порогового потенциала и величины максимального диастолического потенциала. При появлении автоматизма эктопического очага можно увеличить частоту импульсов синусового узла и тем самым подавить эктопический очаг. Воздействие на наклон кривой в фазе 4 более безопасно и эффективно. Многие антиаритмические препараты способны сместить пороговый потенциал к нулю и тем самым замедлить скорость автоматизма. Однако это влияет на распространение импульса по сердцу, что приводит к риску развития блокады. В результате уменьшения максимального диастолического потенциала может увеличиваться частота ритма и угнетаться реакция мышечных фибрилл. Увеличение же максимального диастолического потенциала приводит к уменьшению частоты ритма.

Автоматизм специализированных волокон находится под влиянием окружающей среды и проводимости волокон. Повышение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости сдвигает пороговый потенциал к нулю и может угнетать автоматизм, тогда как низкая концентрация ионов кальция оказывает противоположное действие. Высокая концентрация калия во внеклеточной жидкости уменьшает как максимальный диастолический потенциал, так и наклон кривой в фазе 4, а низкая концентрация калия дает противоположный эффект. Гипоксия и растягивание миофибрилл приводят к увеличению автоматизма.

Нарушения проводимости—более частая причина аритмий, чем нарушения автоматизма, и включает: а) замедление или блокаду проведения импульсов вследствие недостаточности величины импульса для возбуждения волокон, либо из-за уменьшения возбудимости волокон, либо в результате перерыва пути проведения из-за гибели волокон. Это приводит к преходящим или длительным синоатриальным, частичным или полным атриовентрикулярным блокадам, а также блокадам на уровне предсердно-желудочкового пучка, его ножек и волокон Пуркинье; б) «возврат возбуждения» и однонаправленную блокаду, приводящие к атриовентрикулярным тахикардиям соединения и желу-



дочковой тахикардии, мерцанию и фибрилляции желудочков. Фармакологические средства при нарушенной проводимости часто устраняют аритмию путем изменения частоты и ритма. Важным является также восстановление нормального трансмембранного потенциала покоя. Многие антиаритмические средства применяются при аритмиях, связанных с механизмом «возврата возбуждения» благодаря их способности еще более угнетать проводимость в областях, где это нарушение имеет место.

Нарушение автоматизма и проводимости сопровождается удлинением фазы 4 и уменьшением трансмембранного потенциала, что приводит к аритмиям по механизму «возврата возбуждения». Однако неожиданно лекарства, которые вызывают ухудшение проводимости, уменьшение наклона в фазе 4 в волокнах системы Гиса — Пуркинье (например, новокаиномид), оказывают терапевтическое действие. Они, в частности, позволяют изолировать эктопический очаг.

### КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В последние годы выделяют пять групп этих средств. В табл. 6 представлены некоторые наиболее изученные принципиальные характеристики этих групп (по отдельным пунктам, однако, данные не совпадают). В этой классификации отсутствуют сердечные гликозиды, так как антиаритмический эффект не является у них основным.

По электрофизиологическим свойствам в последнее время антиаритмические средства нередко классифицируют на 4 класса. Однако в I классе, для которого характерна блокада быстрого натриевого канала и местная анестезия, выделяют три подгруппы: Ia — хинидин, новокаиномид, дизопирамид и др. (см. табл. 6 и далее I группа). Препараты этой подгруппы угнетают фазу быстрой деполяризации и удлиняют потенциал действия; Ib — местные анестетики (лидокаин и др. см. табл. 6 и далее II группу). Этим препаратам свойственно небольшое замедление фазы быстрой реполяризации и укорочение потенциала действия; Iv — новые препараты для приема внутрь: флекайнид, энкайнид \*, индекайнид \*, лоркайнид \*. Для них характерно выраженное угнетение фазы деполяризации, но они мало влияют на фазу реполяризации.

Класс II представлен  $\beta$ -адреноблокаторами (в табл. 6 см. группу III); III класс — препаратами, увеличивающими продолжительность потенциала действия (в табл. 6 см. группу IV); IV класс — блокаторами медленных кальциевых каналов (в табл. 6 см. группу V).

#### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА I ГРУППЫ

К ним относятся хинидин и хинидиноподобные препараты, способные вызывать уменьшение амплитуды и скорость нарастания потенциала действия в фазу 0 (деполяризации), уменьшать наклон фазы 4 (фазы поляризации).



Характеристика антиаритмических Таб

| Механизм действия   | Классы по Vaughan Williams E. M.   |  |
|---|--|--|
|   | I группа   |  |
|   | II группа  |  |
|   | Ia   | Ib   |
| Влияние на мембранную проницаемость для ионов                               | Уменьшают проницаемость натрия   | Увеличивают проницаемость калия                        |
| Влияние на трансмембранный потенциал сердечной клетки                       | Умеренно замедляют фазу 0, уменьшают величину овершота, наклон фазы 4, умеренно удлиняют реполяризацию | Значительно угнетают фазу 0, укорачивают реполяризацию |
| Влияние на электрофизиологические свойства сердца:                          |  |  |
| автоматизм синусового узла,   | 0 ↓  | 0  |
| эктопического водителя ритма  | ↓  | ↓  |
| возбудимость (волокон Пуркинье и миофибрилл)                                | ↓  | 0  |
| Реактивность мембран  | ↓  | 0 ↓  |
| Влияние на волокна Пуркинье   |  |  |
| ППД   | ↑  | ↓  |
| ЭРП   | ↑  | ↑  |
| отношение ЭРП/ППД   | ↑  | ↑  |
| Изменения скорости проведения (атриовентрикулярный узел и волокна Пуркинье) | ↓  | 0 ↑  |
| Рефрактерный период ЭКГ:  | ↑  | ↓  |
| интервал PR   | ↑ 0  | 0 ↓  |
| комплекс QRS  | ↑  | 0  |
| Инотропный эффект   | Отрицательный  | 0 или отрицательный (в больших дозах)                  |
| Автономный эффект   | Ваголитический   | 0  |
| Гемодинамика (АД, сердечный выброс)   | Значительно ↓  | Слегка ↓   |
| Конечное — диастолическое давление в левом желудочке)                       | Может ↑  | 0 или слегка ↑   |

Примечание. 0 — без изменений; ↑ — усиливает; ↓ — ослабляет.

Примечание. 0 — без изменений; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; рефрактерный период.

лица 6  
лекарственных средств (по группам)

| III группа   | IV группа   | V группа  |
|--|---|---|
| β-адреноблокаторы:<br>пропранолол,<br>алпренолол,<br>пинидолол и др.                         | бритилия тозилат,<br>амиодарон                    | верапамил   |
| (1975, 1984) <sup>1</sup> ; Opie L. H. (1980); Gillis A. M., Kates R. E. (1984) <sup>2</sup> |   |   |
| II   | III   | IV  |
| Эффект, как в I и II группе  | Отсутствие выраженного мембранного эффекта        | Уменьшает медленный ток в клетку кальция                                |
| Замедляют фазы 4 и 0   | Увеличивают продолжительность потенциала действия | Влияет только на транспорт кальция в фазы деполяризации и реполяризации |
| ↓  | 0 ↓   | ↓   |
| ↓  | 0 ↑   | ↓ (В основном суправентрикулярный)                                      |
| ↓  | 0 ↑   | 0 ↓   |
| ↓  | 0   | 0   |
| ↓  | ↑   | 0   |
| ↓  | ↑   | 0   |
| ↓  | 0   | ↓   |
| ↓ (Атриовентрикулярное соединение)   | ↑   | ↑   |
| 0 ↑  | 0   | 0   |
| 0  | 0   | 0   |
| Отрицательный  | Положительный (бритилий тозилат) 0 (амиодарон)    | Отрицательный   |
| Конкурентный (β-адреноблокирующий)   | Первичный адреноблокирующий (α- и β-рецепторы)    | 0   |
| Значительно ↓  | АД ↓  | АД ↓  |
| Может ↑  | ?   | 0   |

ППД — продолжительность потенциала действия; ЭРП — эффективный

<sup>1</sup> European Heart Journal, 1984, N 5, p. 96—98.

<sup>2</sup> Clinical Pharmacokinetics, 1984, N 9, p. 375—403.



Таб  
Характеристика антиаритмических

|   | I группа   | II группа   |
|---|--|---|
| Механизм действия   | хинидин, новокаи-<br>намид, дизопи-<br>рамид, аймалин,<br>этмозин, калий   | местные анесте-<br>тики: лидокаин,<br>мексилетин и др.,<br>а также дифе-<br>нилгидантоин                      |
|   | Классы по Vaughan Williams E. M.   |   |
|   | Ia   | Ib  |
| Влияние на мембранную<br>проницаемость для ионов<br>Влияние на трансмембран-<br>ный потенциал сердечной<br>клетки   | Уменьшают проница-<br>емость натрия<br>Умеренно замедляют<br>фазу 0, уменьшают ве-<br>личину овершута,<br>наклон фазы 4, умерен-<br>но удлиняют реполяри-<br>зацию | Увеличивают про-<br>ницаемость калия<br>Значительно угне-<br>тают фазу 0, укора-<br>чивают реполяриза-<br>цию |
| Влияние на электрофизи-<br>ологические свойства<br>сердца:<br>автоматизм синусового<br>узла,<br>эктопического водителя<br>ритма<br>возбудимость (волокон<br>Пуркинье и миофиб-<br>рилл) | 0 ↓<br>↓<br>↓  | 0<br>↓<br>0   |
| Реактивность мембран  | ↓  | 0 ↓   |
| Влияние на волокна<br>Пуркинье  | ↑  | ↓   |
| ППД   | ↑↑   | ↓   |
| ЭРП   | ↑  | ↑   |
| отношение ЭРП/ППД   | ↑  | ↑   |
| Изменения скорости про-<br>ведения (атриовентрику-<br>лярный узел и волокна<br>Пуркинье)  | ↓  | 0 ↑   |
| Рефрактерный период   | ↑  | ↓   |
| ЭКГ:  |  |   |
| интервал PR   | ↑ 0  | 0 ↓   |
| комплекс QRS  | ↑  | 0   |
| Инотропный эффект   | Отрицательный  | 0 или отрицатель-<br>ный (в больших<br>дозах)   |
| Автономный эффект   | Ваголитический   | 0   |
| Гемодинамика (АД, сер-<br>дечный выброс)  | Значительно ↓  | Слегка ↓  |
| Конечное —<br>диастолическое давле-<br>ние в левом желудочке)   | Может ↑  | 0 или слегка ↑  |

Примечание. 0 — без изменений; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; рефрактерный период.



лица 6  
лекарственных средств (по группам)

| III группа  | IV группа                      | V группа  |
|---|--------------------------------|-----------|
| β-адреноблокаторы:<br>пропранолол,<br>алиренолол,<br>пиндолол и др. | бретилия тозилат,<br>амнодарон | верапамил |

(1975, 1984)<sup>1</sup>; Opie L. H. (1980); Gillis A. M., Kates R. E. (1984)<sup>2</sup>

| II                                  | III   | IV  |
|-------------------------------------|---|---|
| Эффект, как в I и II группе         | Отсутствие выраженного мембранного эффекта        | Уменьшает медленный ток в клетку кальция                                |
| Замедляют фазы 4 и 0                | Увеличивают продолжительность потенциала действия | Влияет только на транспорт кальция в фазы деполяризации и реполяризации |
| ↓                                   | 0 ↓   | ↓   |
| ↓                                   | 0 ↑   | ↓ (В основном суправентрикулярный)                                      |
| ↓                                   | 0 ↑   | 0 ↓   |
| ↓                                   | 0   | 0   |
| ↓                                   | ↑   | 0   |
| ↓                                   | ↑   | 0   |
| ↓                                   | 0   | ↓   |
| ↑↓ (Атриовентрикулярное соединение) | ↑   | ↑   |
| 0 ↑                                 | 0   | 0   |
| 0                                   | 0   | 0   |
| Отрицательный                       | Положительный (бретилий тозилат) 0 (амнодарон)    | Отрицательный   |
| Конкурентный (β-адреноблокирующий)  | Первичный адреноблокирующий (α- и β-рецепторы)    | 0   |
| Значительно ↓                       | АД ↓  | АД ↓  |
| Может ↑                             | ?   | 0   |

ППД — продолжительность потенциала действия; ЭРП — эффективный

<sup>1</sup> European Heart Journal, 1984, N 5, p. 96—98.

<sup>2</sup> Clinical Pharmacokinetics, 1984, N 9, p. 375—403.



Хинидин (Chinidinum) (X.). Патентованные названия: Chinidinum sulfuricum, Quinidine sulfas, Quinidine sulfate, Conchicinum sulfuricum. Является алкалоидом, содержащимся в коре хинного дерева. Химическое строение — правовращающий изомер хинина [6'-метилксинхинолил(4)]-[5-винилхинуклидил(2)]-карбинол. Таблетки по 0,1 г.

Ф-динамика. X. в основном угнетает миокард, в частности снижает возбудимость, уменьшает скорость проведения импульсов и сократимость миокарда. Отрицательный инотропный эффект X. обусловлен ингибированием Na—Ca-обмена из-за уменьшения входа  $\text{Na}^+$  в кардиомиоциты, а также благодаря блокаде входа ионов кальция по медленным каналам. Его прямое действие на миокард сочетается с непрямым антихолинергическим действием. В частности, пороговый потенциал электрического возбуждения увеличивается, что приводит к угнетению или исчезновению эктопических очагов импульсации, чей потенциал ниже. Благодаря уменьшению наклона в фазе 4 трансмембранного потенциала клеток сердца угнетается автоматизм. X. увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) (см. табл. 6) почти на 50% в предсердии и на 10% в желудочках в результате как прямого действия, так и блокады действия блуждающего нерва.

Различают три периода рефрактерности сердечных клеток к раздражению в ответ на преходящий импульс: 1) абсолютный (АРП), — сердце не способно к возбуждению и сокращению независимо от силы раздражения. Этот период соответствует на ЭКГ комплексу QRS и начальной — средней части сегмента ST; на кривой потенциала действия (см. рис. 4) он охватывает его с самого начала примерно до 50 мВ реполяризации; 2) эффективный (ЭРП) — охватывает АРП и тот период, когда сердце способно к слабому возбуждению, которое, однако, не приводит к сокращению миокарда. Этот период соответствует на ЭКГ комплексу QRS и всему сегменту ST; на кривой потенциала действия охватывает его от самого начала примерно до -60 мВ реполяризации; 3) относительный (ОРП) — миокард медленно возбуждается при импульсе раздражения, более сильном, чем обычно. Это может привести к его сокращению. На кривой потенциала действия он охватывает конечную часть реполяризации: примерно от -60 мВ до конца потенциала действия (см. рис. 4).

Функциональный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, определяемый как минимальный возможный интервал между двумя ответами желудочков на импульсы из предсердия, слегка удлиняется под прямым воздействием X., однако блокада действия блуждающего нерва вызывает противоположный эффект, что имеет важное клиническое значение. Удлинение ЭРП не сопровождается сравнимым увеличением продолжительности потенциала действия. Следовательно, при достаточной концентрации X. миокард остается рефрактерным в течение соответствующего интервала после полного восстановления потенциала покоя в мембране. Это может предотвратить аритмии, связанные с завершением механизма «возврата возбуждения». Снижение скорости проведения связано с уменьшением возбуждения и скорости деполяризации миофибрилл. X. увеличивает продолжи-



тельность потенциала действия эктопических очагов в предсердно-желудочковом пучке и в волокнах Пуркинье, что приводит к уменьшению частоты экстрасистол.

В терапевтических дозах X. снижает АД (особенно при парентеральном введении), но прямо не влияет на сократимость миокарда. Только в токсических дозах X. угнетает его сократимость. Гипотензивный эффект X. связывают с периферической дилатацией сосудов, особенно при в/в введении. Вследствие блокады действия блуждающего нерва, несмотря на прямое угнетающее влияние на клетки водителя ритма, X. вызывает учащение сердцебиений. Ускорение сердцебиений частично может быть объяснено также рефлекторными адренергическими влияниями в ответ на падение АД. Под влиянием хинидина изменяется обмен ацетилхолина в миокарде. Антихолинергическое (ваготилическое) действие X. используют при аритмиях, вызванных дигиталисом, который увеличивает активность блуждающего нерва. Ускорение проводимости в атриовентрикулярном узле (блуждающий нерв замедляет в нем проводимость) представляет определенную опасность при применении X. в случаях трепетания или мерцания предсердий. На фоне приема X. могут оказаться неэффективными парасимпатомиметические средства или мероприятия, направленные на повышение активности блуждающего нерва с целью купирования пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий.

Изменения ЭКГ после приема терапевтических доз X. выражаются в синусовой тахикардии. При больших дозах может иметь место синоаурикулярная блокада как результат угнетения проводимости и возбудимости. Интервал *PR* увеличивается. Интервал *QT* удлиняется частично вследствие увеличения продолжительности электрической систолы, частично в результате замедления скорости внутрижелудочковой проводимости. Это находит отражение в увеличении комплекса *QRS* и общей электромеханической систолы (интервала от начала волны *Q* на ЭКГ до первых больших осцилляций II тона на фонокардиограмме). Большие дозы X. могут вызвать возникновение идиовентрикулярного импульса. X. может обусловить неожиданные нарушения ритма у больных на фоне терапии дигиталисом.

Ф-кинетика. X. сульфат быстро и почти полностью абсорбируется после приема внутрь. Биосвоеимость составляет 70—81%; при этом пик концентрации достигает примерно через 1 1/2 ч. В то же время X. глюконат абсорбируется медленнее (пик концентрации через 4 ч), а биосвоеимость ниже — 71%. При в/в введении X. кажущийся объем распределения  $2,30 \pm 0,18$  л/кг, период полувыведения  $7,3 \pm 0,8$  ч, общий клиренс  $3,85 \pm 0,33$  мл/(кг·мин); в/м введение X. вызывает увеличение содержания сывороточной креатинкиназы почти в 8 раз, что следует учитывать при диагностике инфаркта миокарда. Абсорбция неустойчивая и только на 87%. Пик достигается через 30—90 мин. Концентрация X. в крови 1,5—2,5 мкг/мл редко дает эффект, 2,5—5 мкг/мл — обычно эффективна, а более 5 мкг/кг и особенно более 10 мкг/мл — потенциально токсична. Максимальный эффект наступает через 1—3 ч после приема X. и продолжается 6—8 ч и более. Для достижения кумулятивного эффекта повторные дозы вводят внутрь через 2—4 ч.



Х. быстро связывается с альбумином плазмы (только 10—20% остаются в свободной форме). При терапевтической концентрации 3—6 мкг/мл около 60% алкалоида может находиться в связанном состоянии с белком плазмы. Остальная часть связанного с белком Х. и его продуктов метаболизма приходится на ткани. Отмечается нелинейная связь между увеличением дозы и увеличением концентрации Х. в плазме, что объясняется, по-видимому, его активной секрецией и реабсорбцией в почках, а также метаболизмом в печени при первом прохождении. Основные метаболиты Х.: 3-гидрокси-хинидин (I), 2-оксохинидин (II) и хинидин-N-оксид (III), которые фармакологически активны. Отношение метаболита I к Х. может достигать более 0,5%; II к Х.—менее 5%; III к Х.—8—33%. Фармакологическая активность метаболита III обусловлена также низкой связываемостью с белком. С мочой элиминируется от 10 до 30% принятого внутрь Х., причем 10—27% его в неизменном виде. При этом рН мочи влияет на клиренс Х. (нарушается при слабощелочной— $pK_a=8,57$ ). При более кислой моче экскреция Х. увеличивается. При снижении функции почек требуется уменьшение дозы лекарства. У больных, получивших Х. вместе с нифеდიпином (Нф.), на 3—5-й день после отмены Нф. возможно значительное транзиторное повышение концентрации Х. (в 2 раза) и одновременно удлинение интервала QT на ЭКГ, появление тахикардии. Возврат к исходному состоянию наблюдается к 10-му дню. Это, по-видимому, связано с тем, что Нф. путем влияния на гемодинамику изменяет объем распределения Х.

**Применение.** Препараты Х. используют: 1) для внутреннего применения: а) Х. сульфат в таблетках по 0,1; 0,2 и 0,3 г назначают натошак, и затем, например, по Е. И. Чазову, по 0,2—0,3 г через каждые 3 ч либо через 4 ч. Суточная терапевтическая доза в стационаре 1,2—2 г, редко—до 4 г. Далее назначают поддерживающие дозы. Нередко в амбулаторных условиях назначают по 0,1—0,4 г 3—5 раз в день; б) зарубежные препараты пролонгированного действия: таблетки Х. сульфата—по 0,3 г, или Х. глюконата (Quinaglute)—по 0,33 г, или Х. полигалактуроната (Cardioguín)—по 0,275 г, Х. биосульфата (Х. дурулес)—по 0,25 г (соответствует 0,2 г Х. сульфата). Для оценки эффективности Х., например при желудочковой экстрасистолы, можно провести острый тест: через 2 ч после легкого завтрака (чай с бутербродом) с помощью мониторингового наблюдения регистрируют частоту желудочковой экстрасистолы в течение 3 мин; далее больной получает 0,6 мг Х. сульфата внутрь и в течение 5 ч находится в положении сидя. В это время каждый час берут кровь для определения уровня Х. в крови с регистрацией в те же сроки ЭКГ. Если антиаритмическое действие не зарегистрировано в течение 3 ч, то исследование прекращают. При исчезновении аритмии больному проводят пробу с физической нагрузкой (на велоэргометре), чтобы выявить наличие скрытой аритмии. По результатам теста решают вопрос о целесообразности назначения Х.; 2) для введения в/в используют только в стационаре: а) Х. глюконат по 80 мг/мл в ампулах по 10 мл (всего 800 мг); б) Х. гидрохлорид по 200 мг/мл в ампулах по 1 мл (200 мг); в) Х. сульфат—дозу 800 мг/50 мл в 5% глюкозе вводят медленно (скорость 6—16 мг/мин); 3) для введения в/м Х.



гидрохлорид и X. глюконат используют редко из-за побочных явлений в месте инъекций, болезненности и недостаточной эффективности.

**Показания.** 1. Мерцательная аритмия, однако в последние годы считают целесообразным проводить предпочтительно в стационаре электрическую дефибрилляцию, а X. назначать с целью профилактики рецидивов. Схема лечения: 0,2—0,3 г внутрь через 2—3 или 4 ч в течение 1—3 дней. Прием препарата прекращают перед сном. При отсутствии эффекта разовую дозу увеличивают до 0,4 г. Суточная доза при любой схеме лечения не должна превышать 4 г. Появление умеренной диареи еще не служит основанием для прекращения лечения X. Появление желудочковой экстрасистолы или уширение комплекса QRS, а также стабильный характер мерцательной аритмии, несмотря на большие дозы X., является основанием для прекращения лечения препаратом. В случаях восстановления синусового ритма, в том числе после электроимпульсной терапии, поддерживающая терапия состоит в назначении X. по 0,2—0,3 г 3—4 раза в день, при необходимости даже в течение нескольких лет. 2. Трепетание предсердий хуже поддается действию X., чем мерцательная аритмия. X. менее эффективен, чем дигиталис, который способен перевести эту аритмию в мерцательную либо в синусовый ритм. При неэффективности дигиталиса можно назначать X. 3. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, при которой X. может применяться, однако более эффективен дигиталис или массаж каротидного синуса. 4. Частая экстрасистолия или ее сложные формы, в том числе при остром инфаркте миокарда; предсердные формы экстрасистолы, когда возможно развитие мерцательной аритмии,—по 0,2—0,3 г X. 3—4 раза в день внутрь. 5. Желудочковая тахикардия; X. назначают при частых пароксизмах по 0,4—0,6 г через 2—3 ч (в особо тяжелых случаях—по 0,6 г каждый час). В этой ситуации можно вводить X. внутривенно медленно: 0,8 г X. глюконата (в ампулах) растворяют с 40 мл 5% декстрозы и вводят медленно в течение 1/2—1 ч под контролем АД и ЭКГ.

**Противопоказания.** Абсолютные—полная атриовентрикулярная блокада, так как атриовентрикулярный узел или идиовентрикулярный водитель ритма могут быть подавлены X., в результате чего произойдет остановка сердца; неполная атриовентрикулярная блокада, так как может развиться полная блокада или асистолия; наличие в анамнезе тромбоцитопенической пурпуры в связи с предшествующим приемом X.; идиосинкразия к X.; беременность, относительные—сердечная недостаточность и гипотензивные состояния, что ограничивает применение X., в частности при острых инфарктах миокарда. X. не следует применять в лечении дигиталисной интоксикации (здесь более уместны лидокаин, пропранолол, дифенилгидантоин и др.).

**Новеканнамид (Novocainamide), прокаинамид (Procainamide) (П.).** Патентованные названия: Procainamide hydrochloridum, Pronestyl и др. Химическое название: β-диэтиламиноэтиламида парааминобензойной кислоты гидрохлорид. Таблетки по 250 мг (за рубежом по 375 и 500 мг). 10% раствор в ампулах по 5 мл и флаконы по 10 мл для в/м и в/в введения.



Ф-динамика. П.—типичный представитель препаратов I группы (см. табл. 6). Подобно хинидину понижает автоматизм и увеличивает порог возбудимости миофибрилл. Удлиняет эффективный рефрактерный период больше, чем потенциал действия в предсердиях и желудочке. Замедляет проводимость в предсердии, атриовентрикулярном узле и желудочке.

Ф-кинетика. П. быстро на 75—90% абсорбируется из желудочно-кишечного тракта у здоровых людей, но абсорбция его задерживается у больных в острой стадии инфаркта миокарда, поэтому таким больным его следует вводить парентерально. В норме пик концентрации П. после приема внутрь отмечается через 1—2 ч, после в/м введения — через 15—60 мин. Концентрация П. в плазме, равная 2—4 мкг/мл, дает частичный антиаритмический эффект; 6—14 мкг/мл — обычно эффективна. Однако концентрация более 8 мкг/мл — потенциально токсическая. П. относительно медленно гидролизруется эстеразами плазмы. Период его полувыведения равен 3—4 ч. Следовательно, для поддержания эффективной концентрации в плазме требуется более частый прием внутрь П., чем хинидина. При терапевтических концентрациях только 15% П. связаны с макромолекулярными соединениями плазмы. Концентрация П. в большинстве тканей, за исключением мозга, больше, чем в плазме. При в/в введении кривая концентрации П. имеет две фазы: первая (быстрая) — средняя константа времени 6,4 мин, а период полувыведения 4,4 мин, что подтверждает быстрый переход П. из центрального во внешний компартмент (двухкомпартиментная система). При второй (медленной) фазе средняя константа времени 5,1 ч, а период полувыведения составляет 3,5 ч (от 2,5 до 4,7 ч). Эта фаза не зависит от концентрации П. в крови.

Почти 60% экскретируется с почками как в свободном (50—60%), так и конъюгированном виде с парааминобензойной кислотой. Клиренс П. — 11,8 мл/(мин·кг). У больных с сердечной и почечной недостаточностью замедлена экскреция П. и при длительном применении может наступить кумуляция. Щелочная моча уменьшает экскрецию П., причем фуросемид изменяет только объем мочи, но не влияет на экскрецию П.

Основным метаболитом П. является N-ацетилпроканнамид. Скорость его образования генетически обусловлена. Известны два фенотипа: быстрый и медленный ацетилаторы, которые накапливают различные уровни этого потенциально фармакологически активного и в то же время токсического метаболита. Например, у «быстрых ацетилаторов» чаще развиваются токсические реакции по типу синдрома красной волчанки вследствие высокой концентрации метаболита; при медленном ацетилировании в крови больше концентрация основного препарата. Основной метаболит обладает антиаритмическим эффектом при концентрации 9,4—19,5 мкг/мл (в среднем  $14,3 \pm 3,3$  мкг/мл). Его токсический эффект проявляется при концентрации в среднем  $22,5 \pm 3,3$  мкг/мл. Вклад этого метаболита в развитие токсических явлений, по-видимому, больше, чем в антиаритмический эффект. Однако этот метаболит пытаются использовать и в качестве самостоятельного антиаритмического препарата.

Применение. Терапевтическая концентрация П. может быть достигнута быстро при приеме внутрь или введении



парентерально 12 мг/кг. II. в/в вводят разбавленным в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида со скоростью 25 мг/мин либо по 100 мг с интервалом 5 мин (до введения полной дозы). При начальных стадиях сердечной и почечной недостаточности и кардиогенном шоке дозу уменьшают на  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ . Поддерживающую терапию проводят: внутрь с интервалом 3—4 ч, в/в — со скоростью 2 мг/кг в час. Высшая разовая доза при приеме внутрь 1 г, суточная — 4 г, при в/м и в/в введении разовая доза 1 г, суточная 3 г. Предпочтителен прием II. внутрь. При необходимости парентерального введения, например при инфаркте миокарда, лучше вводить его в/м, и только при опасных для жизни аритмических состояниях — в/в.

Показания. Желудочковые аритмии, за исключением вызванных интоксикацией дицигалисом: а) желудочковая экстрасистолия — вводят внутрь нагрузочную дозу 0,25—0,5—1 г (для взрослых), а далее поддерживающую дозу 0,25—0,5 г каждые 3—6 ч; б) пароксизмальная желудочковая тахикардия — в/в 0,2—0,5 г (редко 1 г) со скоростью инфузии 50—100 мг/мин либо нагрузочная доза 10—12 мг/кг в течение 40—60 мин, а далее поддерживающая инфузия со скоростью 2—3 мг/мин. Если АД снизилось более чем на 15 мм рт.ст., вливание следует временно прекратить; наготове необходимо иметь симпатомиметические средства (мезатон, норадреналин). Инфузию II. прекращают, как только купировался пароксизм аритмии. В ряде случаев назначают поддерживающую терапию II. внутрь по 0,25—0,5 г каждые 3—6 ч; 2) пароксизм мерцательной аритмии или трепетания предсердий — внутрь, нагрузочная доза 1—1,5 г. Если она неэффективна, то через 1 ч можно дать еще 0,5, а далее через каждые 2 ч по 0,5—1 г до достижения максимальной суточной дозы (не более 4 г) или купирования пароксизма. При необходимости прибегают к в/м введению 0,5—1 г, а далее через интервалы 6 ч в/в вводят 0,2—0,5 г (редко 1 г) медленно под контролем АД и ЭКГ либо 10—12 мг/кг в течение 40—60 мин с последующей поддерживающей инфузией — 2—3 мг/мин.

Противопоказания. Предсердножелудочковые блокады, начиная со II степени, выраженная сердечная недостаточность (при начальных стадиях можно вводить, но дозу следует уменьшить на  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ ), повышенная индивидуальная чувствительность к II.; кардиогенный шок, тяжелые формы почечной недостаточности. Осторожность необходима при лечении больных с блокадой ветвей пучка Гиса.

Дизопирамид\* (Disopyramide) (Д.). Патентованные названия: ритмодан (Rhythmocan), Norpace, SC-7031-фосфат. Химическое название: 4-динизопропиламино-2-фенил-2-(2-пиридил)-бутирамида фосфат. Таблетки, капсулы по 100—200 мг, ампулы по 100 мг.

Ф-динамика. Д. обладает хининоподобными свойствами (см. табл. 6), в частности увеличивает эффективный рефрактерный период в предсердии, системе Гиса—Пуркинье, в желудочках и аномальных путях; замедляет проводимость в системе Гиса—Пуркинье; увеличивает интервалы PR, QRST. Д. вызывает зависимое от его концентрации снижение наклона в фазе 4 в волокнах Пуркинье и одновременно уменьшение их автоматизма. Уменьшает амплитуду потенциала действия. Эффект Д. увеличивается при повышении внеклеточной концентрации ионов калия.



Д. селективно угнетает проводимость через зону инфаркта благодаря созданию двунаправленной блокады проведения, что приводит к угнетению постинфарктных аритмий по типу «возвратного возбуждения». Уменьшает сердечный выброс, коронарный кровоток и сократимость миокарда (причем введение сердечных гликозидов не снимает его воздействия на сократимость миокарда). АД, главным образом систолическое, снижается. В отличие от хинидина Д. в меньшей степени свойственно антихолинергическое действие на сердце.

Ф-кинетика. После приема внутрь биодоступность различных препаратов Д. составляет 70—85%. Однако у больных инфарктом миокарда биодоступность хуже вследствие снижения абсорбции. Д. не подвергается значительному метаболизму при первом прохождении через печень. Период полужизни Д. составляет 5—6 ч. Кажущийся объем распределения ( $V_d$ ) составляет 40—60 л. Константа скорости элиминации 0,139—0,116 ч<sup>-1</sup>. Через почки Д. выделяется на 40—60% в неизмененном виде. Пик концентрации Д. в плазме достигается через 1/2—3 ч и затем сохраняется в течение 4—5 ч. Терапевтическая концентрация Д. 2—5 и даже 6 мкг/мл. После в/в введения отмечаются две стадии кривой концентрации: первая — быстрая (распределение),  $t_{1/2\alpha}$  равен 2—5 мин; вторая — медленная (элиминация),  $t_{1/2\beta}$  равен 5—6 ч. В сыворотке крови 21—33%. Д. находится в связанном с альбумином состоянии, однако места связи отличаются от мест связи хинидина. Следовательно, одновременный прием этих препаратов не влияет на концентрацию в плазме крови свободной формы обоих препаратов. Клиренс Д.—3,43 мл/(мин·кг). Основным метаболитом — монодеалкильным Д. обладает некоторой антиаритмической активностью, составляет 15—25% дозы и экскретируется преимущественно с мочой. Его концентрация в плазме крови в среднем  $0,93 \pm 0,54$  мкг/мл при средней терапевтической концентрации Д.  $3,16 \pm 1,13$  мкг/мл. Однако при почечной недостаточности или одновременном применении лекарств, индуцирующих энзимы, концентрация метаболита может быть выше, чем Д. Это приводит к побочным явлениям, за исключением удлинения интервала QT на ЭКГ, на который метаболит не влияет. Концентрация Д. в слюне не коррелирует с его уровнем в плазме крови и поэтому определение в слюне не имеет прогностического значения. При заболеваниях почек и после оперативных вмешательств при назначении Д. следует учитывать удлинение его  $t_{1/2\beta}$  максимально до 10,6 и даже 17,1 ч (после операций).

Применение. Внутрь по 100—200 мг 4 раза в день, причем первая нагрузочная доза может быть 300 мг, а далее через каждые 6 ч по 100—150 или 200 мг. Максимальная суточная доза 1200—1600 мг. Однако при умеренной недостаточности почек, печеночной недостаточности, кардиомиопатии, сердечной декомпенсации нагрузочная доза должна быть уменьшена до 200 мг, а затем следует назначать препарат по 100 мг через каждые 6 ч. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 40 мл/мин) после нагрузочной дозы 200 мг следует назначать по 100 мг через 10, 20 или 30 ч в зависимости от клиренса креатинина (соответственно при клиренсе креатинина 15—40, 5—15 и 1—5 мл/мин). Введение в/в из расчета 2 мг/кг в течение



5 мин (но не более 150 мг); далее инфузия со скоростью 20—40 мг/ч. Максимальная суточная доза 800 мг.

**Показания.** Желудочковая экстрасистолия; пароксизмы суправентрикулярной, атриовентрикулярной узловой и желудочковой тахикардии, особенно при инфаркте миокарда. При пароксизмах желудочковой или суправентрикулярной тахикардии Д. вводят в/в; пароксизмы мерцательной аритмии — эффективность небольшая; пароксизмальная тахикардия у больных с синдромом Вольфа — Паркинсона — Уайта — удлиняет или блокирует проводимость по дополнительному пучку; аритмии и плохая переносимость хинидина или прокаинамида.

**Хронические суправентрикулярные аритмии**, в частности суправентрикулярные тахикардии, обусловленные механизмом «возвратного возбуждения» внутри атриовентрикулярного узла, не поддаются действию Д.

**Противопоказания.** Выраженная сердечная недостаточность, так как Д. может уменьшать сердечный выброс; кардиогенный шок; блокада II—III степени. Необходимо соблюдать осторожность при синдроме слабости синусового узла.

**Аймалин (Ajmalinum) (Ам.).** Патентованные названия: гилуритмал (Giloritmal, Tachmalin и др.). Представляет собой алкалоид раувольфии серпентина II класса, который лишен седативного, гипнотического и существенного гипотензивного действия. По химическому строению относится к индольным производным. Таблетки по 0,05 г и ампулы 2,5% раствора по 2 мл.

**Ф-динамика.** Уменьшает скорость деполяризации и увеличивает продолжительность фазы реполяризации потенциала действия и реактивность мембран, действуя как стабилизатор мембран мышечных волокон. Увеличивает рефрактерные периоды в предсердии, желудочках и дополнительном пучке. На продолжительность потенциала действия обычно не влияет. Основной механизм антиаритмического действия Ам. заключается, по-видимому, в угнетении внутривентрикулярного проведения с возможным подавлением аритмий по типу «возвратного возбуждения».

Ам. увеличивает частоту сердечных сокращений, а также повышает конечное диастолическое давление в левом желудочке и вызывает уменьшение коронарного кровообращения только в очень больших (токсических) дозах — 4 мг/кг. В терапевтических дозах не влияет на сократимость миокарда и на коронарный кровоток. Ам. не влияет на нарушенную под воздействием препаратов дигиталиса атриовентрикулярную проводимость. Подавляет либо купирует желудочковые аритмии, вызванные ишемией миокарда.

Проаймалина битартрат в 5 раз более эффективен как антиаритмическое средство по сравнению с Ам. Способность проаймалина повышать порог фибрилляции в 28 раз выше, чем у дефинилгидантоина.

**Ф-кинетика.** Ам., принятый внутрь, плохо абсорбируется. Проаймалина битартрат, например зарубежный препарат неогилуритмал, содержащий 20 мг проаймалина битартрата, хорошо и быстро абсорбируется (80%) из желудочно-кишечного тракта. Его период полувыведения 15 ч. Терапевтическая концентрация 300—200 мкг/л.



**Применение.** При пароксизмах аритмий начинают с в/в введения 2 мл 2,5% раствора (0,05 г) Ам. в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Вливание медленное — в течение 3—5 мин. Максимально в сутки вводят 0,1 г повторными вливаниями. Возможно капельное введение 2—4—6 мл 2,5% раствора Ам. соответственно в 100—200—300 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Купирование пароксизмов аритмий возможно и при в/м введении 2 мл 2,5% раствора. Инъекции можно повторять через 8 ч (в сутки максимально 0,15 г), продолжая в течение нескольких дней. Прием внутрь Ам. в качестве поддерживающей терапии осуществляется по 0,05—0,1 г 3—4 раза в день. Проаималина битартрат вводят по 60 мг в день (1 таблетка 3 раза в день) внутрь; поддерживающая доза 20—40 мг.

**Показания:** пароксизмальная желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная аритмия при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта, пароксизмы трепетания и мерцания предсердий. В последнем случае эффект кратковременный и редко отмечается. Особенно эффективен Ам. при желудочковых аритмиях у больных инфарктом миокарда. Неэффективен при вызванном дигиталисом нарушении атриовентрикулярной проводимости.

**Противопоказания.** При в/в введении — тяжелые нарушения проводимости; миокардиты; недостаточность кровообращения III степени; резкая гипотония.

**Этмозин (Aetmozinum) (Э.).** Химическое название: этиловый эфир 2-карбаминовой кислоты 10-(3-морфолил-л-пропионил)-фенотиазина гидрохлорид. Таблетки по 0,025—0,1 г и ампулы 2,5% раствора по 2 мл; таблетки Morigizine (США) по 0,1 г.

**Ф-динамика.** Обладает хинидиноподобным свойством.<sup>1</sup> Э. уменьшает быстрый входящий натриевый ток ( $I_{Na}$ ) при всех значениях мембранного потенциала на 40—70%. Он действует на часть натриевого канала, с внешней поверхности клеточной мембраны. Этим объясняется и антиаритмический, и отрицательный инотропный эффект; к последнему имеет отношение, возможно, блокирование входа ионов кальция по медленным каналам. Э. не влияет на выходящие калиевые каналы, но увеличивает медленный входящий калиевый ток. Электрофизиологические особенности Э. объясняются именно уменьшением  $I_{Na}$ : увеличение диастолического порога возбуждения, задержка проведения в инфарктной зоне, замедление скорости нарастания переднего фронта потенциала действия в волокнах Пуркинье. Э. угнетает проведение по синоатриальному соединению. В больших разовых дозах в/в (150 мг) и внутрь (300 мг) эффективен при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у 54—60% больных. При курсовом приеме внутрь по 600 мг/сутки уменьшает частоту ЖЭ у 60% больных. Однако у 5% больных может быть парадоксальный аритмогенный эффект — учащение ЖЭ (у других антиаритмических препаратов он нередко в 2—3 раза чаще). Результаты разовых проб не совпадают с эффектом курсового лечения, так как начало

<sup>1</sup> Podrid P. J. (1985) относит препарат к подгруппе Ib (местные анестетики).



максимально выраженного антиаритмического эффекта при курсовом приеме (600 мг/сут) задерживается на 2—4 дня. Эффективность Э. возрастает с увеличением суточной дозы. При длительном приеме (до 3 лет) полный эффект, т. е. прекращение ЖЭ, у 65%, а в случаях с высокой градацией ЖЭ (по Лауну)—у 83% больных. Во время длительного приема у 2% больных отмечается «ускользание» (прекращение) антиаритмического эффекта. Это в 5—8 раз реже, чем при приеме ряда других антиаритмических препаратов. После отмены Э. восстанавливается прежняя частота ЖЭ у 82% больных. Э., по-видимому, обладает антиагрегационным свойством.

**Ф-кинетика.** Биодоступность Э. составляет всего 38%. Поэтому нужно принимать внутрь большие дозы препарата. Более 60% Э. после приема внутрь метаболизируется в печени. По-видимому, Э. в определенной степени кумулируется в организме. Период полувыведения  $\geq 48$  ч. Терапевтические концентрации в крови 262—470 нг/мл при предсердной экстрасистолии, 157—489 нг/мл—при желудочковой на суточных дозах от 2,4 до 11,2 мг/кг в день.

Кривые концентрации Э. в плазме указывают на кинетику 0 порядка, т. е. концентрация его в крови не находится в линейной связи с содержанием препарата в желудочно-кишечном тракте. Показано отсутствие корреляции между уровнем Э. в плазме и его антиаритмическим эффектом. При в/в введении начальный объем распределения Э. 42,4—64,2 л, кажущийся объем распределения—177—248 л. Препарат быстро элиминируется из кровяного русла;  $t_{1/2\beta}$  равен 1,3—2,5 ч, а клиренс (Cl)—0,7—1,5 л/мин. При болюсе Э. 150 мг концентрация в плазме крови от 2 до 3 мкг/мл, но уже через 20—60 мин она резко снижается (около 0,5 мкг/мл). Поэтому необходима в/в инфузия в течение суток для поддержания концентрации препарата в крови. У больных инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью, Cl значительно уменьшается и соответственно возрастает концентрация Э. в крови. Э. кумулируется в основном в сердце и печени.

**Применение.** Внутрь 200 мг—пробная доза; при хорошей переносимости дозу увеличивают до 600—1000 мг/сут в 3—4 приема. Эффект отмечается на 2—3-и сутки у больных с желудочковой экстрасистолией. В urgentных случаях начинают с ударной дозы 500 мг, далее через каждые 8 ч по 200 мг. Меньшие дозы Э. не оказывают выраженного антиаритмического действия, а в ряде случаев даже могут вызвать учащение возникновения экстрасистолы и появление парных экстрасистол. В/в вводят болюс 2,5% раствора, затем осуществляют поддерживающую инфузию. Величина болюса и скорость инфузии зависят от желаемого уровня концентрации в крови, например можно вводить болюс до 150 мг Э. (6 мл 2,5% раствора в 14 мл изотонического раствора хлорида натрия).

**Показания.** При приеме внутрь: желудочковая и предсердная экстрасистолия. При в/в введении: для купирования пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта, узловой реципрокной тахикардии; купирует, но не предупреждает пароксизмы желудочковой тахикардии.



**Противопоказания.** Тяжелые нарушения проводимости, в том числе синусатриальная блокада, дисфункция синусового узла; выраженная гипотония; нарушения функции печени, почек; недопустимо одновременное назначение ингибиторов МАО.

**Этацизин (Ethacizine) (Эц.).** Представляет собой диэтиламино-вый аналог этмозина. Ампулы по 50 мг, таблетки по 50 мг.

**Ф-динамика.** Как и этмозин, Эц. уменьшает быстрый входящий натриевый ток. Но если этмозин действует только на ту часть натриевого канала, которая располагается с внешней поверхности клеточной мембраны, то Эц. действует также и на часть ионного канала, которая располагается с внутренней поверхности мембраны и формирует так называемые инактивационные ворота. Дополнительные места связывания Эц. приводят к более продолжительному угнетению им натриевого тока и к более длительному антиаритмическому действию по сравнению с этмозином. Ингибирование натриевой проводимости и, возможно, блокирование входа ионов кальция по медленным каналам лежит в основе отрицательного инотропного кардиодепрессивного действия Эц. Антиаритмический эффект сопровождается следующими изменениями: на ЭКГ отмечается увеличение интервала PQ на 17%, уширение комплекса QRS на 25%, которые проходят через 75—90 мин после отмены в/в вливания. КД может снижаться при исходной гипотензии.

**Применение.** В/в по 50—100 мг (1—2 ампулы), предварительно разведенных в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводят со скоростью 10 мг/мин в течение 5—10 мин. Оптимальная доза 0,5—1 мг/кг. При суправентрикулярных аритмиях достаточно 0,33 мг/кг, при желудочковых—0,71 мг/кг, но при мерцательной аритмии—0,93 мг/кг. Внутрь по 50 мг 3 раза в день, максимальная доза 200 мг в сутки.

**Показания.** Суправентрикулярные и желудочковые аритмии, в том числе экстрасистолы, пароксизмальные и непароксизмальные формы тахикардий, мерцательной аритмии и трепетания предсердий.

**Противопоказания.** Тяжелые нарушения проводимости, выраженная гипотензия, нарушения функции печени и почек.

**Калий (Potassium) (К.).** Препараты: Kalii chloridum, панангин (Panangin), аспаркам, тромкардин. Kalii chloridum выпускается в виде порошка и 4% раствора для инъекций в ампулах по 50 мл, Panangin—в виде драже, содержащего 0,158 г калия аспарагината (соответствует 36,2 мг иона калия) и 0,14 г магния аспарагината (соответствует 11,8 мг иона магния), а также ампулы по 10 мл (0,452 г калия аспарагината, т. е. 103,3 мг иона калия, и 0,4 г магния аспарагината, т. е. 33,7 мг иона магния).

**Аспаркам**—таблетки, содержащие по 0,175 г магния и калия аспарагината.

**Ф-динамика.** Гиперкалиемия при введении препаратов К. приводит к понижению мембранного потенциала покоя, уменьшению наклона в фазе 4 трансмембранного потенциала сердечных клеток. Тем самым уменьшается скорость проведения в нормальных миофибриллах. Действие внеклеточного К. на проведение измененных миофибрилл зависит от их состояния. Известно благоприятное действие препаратов К. при дигиталисной интоксикации.



**Применение.** Калия хлорид относительно редко применяют внутрь в связи с опасными побочными явлениями со стороны как желудка, так и кишечника, даже если его правильно принимают (после еды запивают киселем). При этом необходимо учитывать недостаточное усвоение и быстрое выведение препарата из организма. В/в его продолжают использовать при остром инфаркте миокарда в составе поляризующей смеси, например: а) калия хлорид—2 г, инсулин—6 ЕД, 5% раствор глюкозы—350 мл; б) калия хлорид—4 г, инсулин—8 ЕД, 10% раствор глюкозы—250 мл; вводят смесь капельно. Панангин, аспаркам назначают внутрь по 2—3 драже 3 раза в день; внутривенно панангин вводят по 10 мл (1 ампула) вместе с 20—30 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, либо 10—20 мл панангина разводят 250—500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы для капельного вливания в вену (в раствор можно добавлять сердечные гликозиды), либо в виде поляризующей смеси—50—80 мл панангина, 6—8 ЕД инсулина, 150 мл 10% раствора глюкозы для капельного вливания в вену.

**Показания.** Аритмии, связанные с электролитными нарушениями (гипокалиемией), а также с интоксикацией наперстиной.

**Противопоказания.** Почечная недостаточность.

**Имипрамин (Imipramine) (Им.).** Патентованные названия: ими-зин, мелипрамин, антидеприн, дианаприн, тофранил и др. Химическое название: N-(3-диметиламинопропил)-иминодибензила дихлорид или 5-(3-диметиламинопропил)-10,11-дигидро-5H-дибензо-(b, f)-азепина гидрохлорид. Таблетки по 0,025 г.

**Ф-динамика.** Им. является представителем трициклических антидепрессантов. По электрофизиологическому действию на миокард близок к хинидину и прокаинамиду. Механизм действия не ясен. Возможно, он замедляет проводимость, препятствует механизму возвратного возбуждения в проводящей системе желудочков. Важное свойство Им.—продолжительный антиаритмический эффект в течение 12—24 ч. Антиаритмический эффект Им. не коррелирует с концентрацией его в крови и продолжается после разовой дозы 50 мг 6 ч, 75 мг—около 8 ч и после 100 мг—12 ч.

**Ф-кинетика.** После приема Им. в крови обнаруживаются также его метаболит дезаметилимипрамин, причем концентрация последнего может быть больше, чем самого Им. Максимальная концентрация Им. в плазме крови отмечается через  $2,6 \pm 0,98$  ч, а его метаболита—через  $2,9 \pm 1,0$  ч. Стационарное состояние концентрации устанавливается в течение 12 ч. Период  $t_{1/2}$  равен  $8,8 \pm 3,72$  ч. Метаболиты, в первую очередь дезаметилимипрамин, а также гидроксилированные метаболиты, по-видимому, ответственны за продолжительный эффект препарата.

**Применение.** Внутрь: начинают из расчета 1 мг/кг в день в 2 приема. Далее дозу увеличивают каждый день на 1 мг/кг (в 2 приема) до снижения частоты желудочковой экстрасистолии на 80% и более либо до появления побочных реакций. Максимальная доза 5 мг/кг в день.

**Показания.** Желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия.



Противопоказания. Острые заболевания печени, почек, кроветворных органов (опасность лейкопении, агранулоцитоза); сахарный диабет; сердечная недостаточность, нарушение проводимости сердца; активный туберкулез; расстройство мозгового кровообращения; глаукома; аденома предстательной железы; атония мочевого пузыря.

#### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА II ГРУППЫ

Ко II группе антиаритмических средств относят местные анестетики (лидокаин, тримеканин, пиромеканин, токайнид), близкий к ним препарат мекситил; дифенилгидантоин, аллапинин и зарубежный препарат априндин с длительным периодом полувыведения (в среднем 27,9 ч). По ряду характеристик они существенно отличаются от препаратов I группы (хинидин, прокаинамид): рефрактерный период уменьшают, а не увеличивают; скорость проведения либо не изменяют (лидокаин), либо повышают (дифенилгидантоин), почти не оказывают отрицательного инотропного действия и т. д. (см. табл. 6).

Лидокаин (Lidocaine) (Л.). Патентованные названия: ксилокаин (Xyllocaine), лигнокаин (Lignocaine), ксикаин (Xucainum). Химическое название: 2,6-диметил-N,N-диэтиламиноацетанилида гидрохлорид. Ампулы 2 мл 2% раствора (40 мг) для в/в введения, 2 мл 10% раствора (100 мг) для в/м введения. Таблетки 250 мг.

Ф-динамика. Л. ускоряет реполяризацию, уменьшая продолжительность фазы 2 трансмембранного потенциала, увеличивая наклон кривой в фазах 2 и 3 без значительных изменений максимального потенциала покоя, амплитуды потенциала действия. Скорость деполяризации (фаза 0) не изменяется. Однако Л. угнетает фазу 4 деполяризации в волокнах Пуркинье, уменьшая их автоматизм. Эффективный рефрактерный период укорачивается, но меньше, чем продолжительность потенциала действия. Л. увеличивает минимальную разность потенциалов, при которой многофибриллы готовы реагировать на преждевременную стимуляцию. Это имеет отношение к способности Л. тормозить развитие аритмии по типу «возвратного возбуждения». Л., по-видимому, увеличивает проницаемость мембран для ионов калия. Эти изменения носят циркадный характер — наименьшая проницаемость для ионов калия к 15-му часу, что, возможно, связано с предшествующим циркадным пиком экскреции катехоламинов — пик к 14-му часу. Л. действует на натриевый ток и натриевые каналы с внутренней поверхности клеточной мембраны, где располагаются так называемые инактивационные ворота. Этим механизмом, а также, возможно, блокированием входа ионов кальция по медленным каналам объясняют отрицательный инотропный (кардиодепрессивный) эффект препарата в больших дозах. Скорость проведения или не изменена, или может быть увеличена под влиянием Л. Он понижает активность влияния симпатической нервной системы на сердце. Препарат мало влияет на электрофизиологические свойства предсердий, отсюда его неэффективность при предсердных аритмиях. Л. также мало влияет на сердечный выброс; только в больших дозах угнетает проводимость больше в левом, чем в правом, желудочке (возможно, в связи с большими патологиче-



скими изменениями в левом желудочке при ИБС) и вызывает отрицательный инотропный эффект, например, в первые 10—15 мин после введения болюса (быстрое в/в введение) 100 мг больным в острой стадии инфаркта миокарда. Препарат не уширяет интервалы *PR*, *QRS* и *QT*.

Ф-кинетика. 1. Принятый внутрь Л. метаболизируется в печени путем деэтилирования и гидролиза и биодоступность его очень низкая. В результате 70% принятого внутрь Л. появляется в моче в виде 7-гидрокси-2,6-диметилаланина и 3% в виде неизмененного лекарства. Активность и побочные действия метаболитов Л. у людей неизвестны. Только 35% принятого внутрь Л. определяется в системном кровообращении. 2. Терапевтическая концентрация Л. в крови 1,4—6 мкг/мл, в среднем  $3,5 \pm 0,9$  мкг/мл. С альбумином сыворотки обычно связывается менее 10%, но иногда до 40% Л. Однако клинические проявления токсичности Л. обычно возникают при концентрации в крови выше 6 мкг/мл, но иногда и при более низкой, по-видимому, ввиду высокой концентрации метаболитов. Основные метаболиты Л.: моноэтилглицинэксилдид (МЭГЭ) и глицинэксилдид. МЭГЭ обладает антиаритмическими свойствами, его концентрация в плазме крови составляет 15—36% от концентрации Л. 3. Л. после в/в введения дает биэкспоненциальную кривую. Кинетика Л. протекает по двухкомпарментной модели. Первая, быстрая, фаза отображает комбинированный эффект смеси в сосудистом компартменте, быстрое установление равновесия с тканями (сердце, мозг) и в меньшей степени — метаболизм Л. Константа времени быстрой фазы у здоровых людей равна 11,5 мин ( $t_{1/2\alpha} = 8$  мин); она существенно не нарушается при сердечной или почечной недостаточности и заболеваниях печени. Кажущийся объем распределения в центральном компартменте составляет от 0,44 до 0,77 л/кг у здоровых и уменьшается до 0,3 л/кг при сердечной недостаточности. Следовательно, в крови у больных с сердечной недостаточностью может быть токсический уровень Л. после одного введения из-за уменьшения объема распределения. Во избежание этого Л. вводят либо медленно, либо уменьшают дозу.

Вторая, медленная, фаза отражает первичный метаболизм Л. в печени и его распределение в организме, а также элиминацию. Константа времени этой фазы равна около 160 мин ( $t_{1/2\beta} = 98—108$  мин) у здоровых. Эта константа определяет время, необходимое для достижения плато кривой концентрации в крови. После введения одной нагрузочной дозы плато Л. наступает через 6—8 ч. В связи с тем что Л. свойственна линейная константа фармакокинетики, то по принципу суперпозиции (суммации) дополнительная инъекция и постоянная инфузия обеспечивают постоянный терапевтический уровень концентрации препарата в крови. Элиминация Л. после длительной инфузии намного медленнее, чем после введения болюса. Это обусловлено ухудшением экстракции Л. печенью при длительной инфузии. При сердечной недостаточности скорость элиминации Л. снижена (снижение кровотока в печени), что требует назначения меньшей начальной дозы и соответствующей постоянной скорости перфузии. У больных с заболеванием печени и начальная доза, и скорость поддерживающей инфузии должны быть снижены. У



больных с инфарктом миокарда из-за нестабильного состояния гемодинамики введение Л. должно быть осторожным при постоянном контроле за признаками токсичности препарата, желательно с определением уровня Л. и его метаболитов в крови. Необходимо иметь в виду, что введение изопроterenола и глюкагона вызывает увеличение кровотока в печени и увеличение клиренса Л., что может способствовать возобновлению аритмии. Пропранолол уменьшает работу сердца и кровоток в печени, увеличивая тем самым уровень Л. в плазме, что может привести к клиническим признакам токсичности. Фенобарбитал увеличивает клиренс лидокаина в печени. 4. При в/м введении Л. хорошо абсорбируется. Пик концентрации достигается через 30 мин и терапевтическая концентрация сохраняется в течение 2—3 ч.

Применение. Введение в/в начинают с болюса 50—100 мг (в среднем 80 мг) Л., который должен вводиться в течение 3—4 мин, так как быстрое введение (10—30 с) может привести к превышению границы терапевтической концентрации. Вслед за болюсом необходимо наладить постоянную инфузию Л. со скоростью 1—3,5 мг/мин (в среднем 2 мг/мин), т. е. 20—50 мкг/(кг·мин). Однако при болюсе из расчета 1 мг/кг при последующей постоянной инфузии в течение первых 20—30 мин может наблюдаться снижение концентрации Л. ниже терапевтического уровня. Ввиду того что постоянная терапевтическая концентрация Л. при таком способе достигается не сразу (в отдельных случаях даже через несколько часов), то R. I. Levy и соавт. (1977) предложили метод в/в инфузии Л. в два этапа. Сначала вводят Л. со скоростью 20 мг/мин до достижения общей дозы (в зависимости от массы тела больного): до 68 кг—200 мг, от 68 до 90 кг—250 мг и более 90 кг—300 мг. Далее осуществляют постоянную инфузию с насосом при скорости введения 20 мкг/мин (для больных массой тела свыше 90 кг) в течение нескольких часов. Клинико-фармакологические исследования в ВКНЦ АМН СССР у больных с острым инфарктом миокарда показали эффективность следующей схемы в/в введения, позволившей практически немедленно достичь терапевтической концентрации Л. и поддерживать ее длительно: после в/в болюса 80 мг начинают постоянную инфузию со скоростью 2 мг/мин; на 10-й минуте после начала введения первого болюса на фоне капельной инфузии вводят повторный болюс 40 мг для больных массой тела 70—90 кг с нормальным клиренсом (рис. 5); каждый болюс, как указывалось выше, следует вводить в течение 3—4 мин. Если при постоянной внутривенной инфузии есть необходимость увеличить скорость введения с 1 до 1,35—2—3 мг/мин, то следует сменить раствор Л. в капельнице на другую концентрацию, а не увеличивать количество капель в минуту уже имеющегося раствора в капельнице. В противном случае (при увеличении количества капель того же раствора) больному придется ввести чрезмерно большое количество жидкости.

В/м—250—420 мг в виде 10% раствора (из расчета 3,5—6 мг/кг) в дельтовидную мышцу. Оптимальный режим в/м введения, предложенный ВКНЦ АМН СССР,—по 600 мг через каждые 3 ч.

Комбинированное введение—схема, разработанная в ВКНЦ



Рис. 5. Схема введения Л. в два этапа. Т—терапевтическая концентрация Л. в крови. А—внутривенная инфузия Л. со скоростью 2 мг/мин. Б—внутривенный болюс Л. 80 мг через 10 мин.

АМН СССР. Она введена в практику для персонала, работающего с Л. в течение 80 лет (27 лет в ВКНЦ АМН СССР). Раствор Л. 10% (200 мг Л. в 20 мл раствора) вводят в течение 3—4 мин. Внутрь—по 600 мг Л. (10% раствор) 3—4 раза в сутки. Показания: острая фаза инфаркта миокарда. Противопоказания: брадикардия, низкое артериальное давление, предсердная тахикардия. Тримекан (Mesocain).



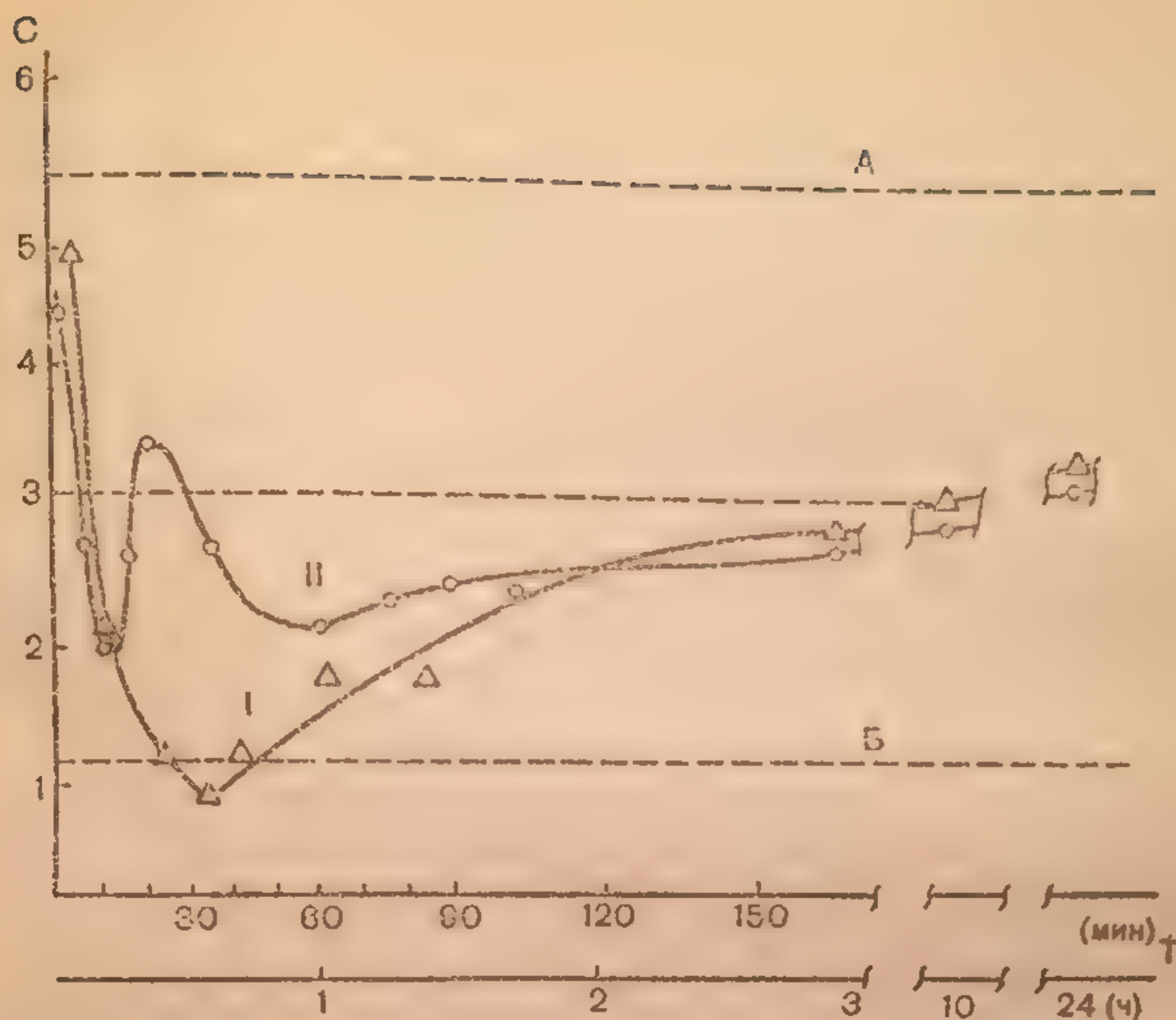


Рис. 5. Зависимость концентрации (C) лидокаина в плазме (мкг/мл — ось ординат) от времени (T) у больных, получающих лидокаин внутривенно по разным схемам введения.

A — верхняя граница терапевтического диапазона; Б — нижняя граница терапевтического диапазона; I — 80 мг струйно (болюс) и инфузия со скоростью 2 мг/мин; II — 80 мг струйно (первый болюс), постоянная инфузия со скоростью 2 мг/мин и повторный болюс 40 мг через 10 мин после начала введения первого болюса.

АМН СССР. Она позволяет эффективно и с большим удобством для персонала достичь терапевтической концентрации Л., подерживая ее длительное время. Сначала вводят в/в болюс Л. в размере 80 мг (2% раствора 2 мл) и сразу же в/м 400 мг Л. (10% раствора 4 мл). Затем через каждые 3 ч вводят в/м по 400—600 мг Л. (10% раствора 4—6 мл) в течение всего срока лечения.

Внутрь — по 1—2 таблетки (250—50 мг) Л. 3—4 раза в день, однако концентрация препарата в крови обычно бывает низкой, а при увеличении дозы возможны токсические проявления.

Показания. Желудочковая экстрасистолия, особенно в острой фазе инфаркта миокарда; профилактика фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда.

Противопоказания. Применение вместе с хинидином; слабость (дисфункция) синусового узла у больных пожилого возраста; II—III степень антриовентрикулярной блокады, если не введен зонд для стимуляции желудочков. При суправентрикулярных аритмиях Л. не применяют, в частности, из-за риска учащения желудочковых сокращений (при трепетании и мерцании предсердий).

Тримекаин (Trimecainum) (Т.). Патентованные названия: мезокаин (Mesocain), Trimecaini hydrochloride. Химическое название:



2, 4, 6-триметиланилида диэтиламиноуксусной кислоты гидрохлорид. Ампулы 2 мл 2% раствора.

Ф-динамика подобна Ф-динамике лидокаина. В эксперименте оказывал в  $1\frac{1}{2}$  раза более сильное антиаритмическое действие, чем лидокаин. У больных в острой фазе инфаркта миокарда при желудочковой экстрасистолии антиаритмический эффект выражен, однако, в меньшей степени, чем у лидокаина.

Ф-кинетика близка по всем параметрам к Ф-кинетике лидокаина. При в/в введении начальный объем распределения  $T$  равен  $34,1 \pm 6,1$  л; объем распределения в фазу стационарного состояния —  $113 \pm 15,5$  л, клиренс —  $0,71 \pm 0,22$  л/мин;  $t_{1/2\alpha}$  —  $8,3 \pm 1,0$  мин,  $t_{1/2\beta}$  —  $168 \pm 42$  мин.

Пиромеканин\* (Pyromecainum) (Пм.). Химическое название: 2, 4, 6-триметиланилид-1-бутил-пирролидин карбоновой-2-кислоты гидрохлорид или 1-бутил-2, 4, 6-триметил-2-пирролидин-карбоксанилид. Ампулы по 10 мл 1% раствора.

Ф-динамика. Подобен лидокаину. Эффективен у больных острым инфарктом миокарда в первые сутки лечения при желудочковых нарушениях ритма и меньше — при суправентрикулярных аритмиях. Пм. не влияет на величину интервалов  $PQ$ ,  $QT$  и  $QR$  на ЭКГ.

Ф-кинетика. После в/в введения описывается по двух-компарментной модели: период  $t_{1/2\beta}$   $8 \pm 1,6$  мин;  $t_{1/2\alpha}$   $1,68 \pm 0,28$  ч; объем центрального компартмента или начальный объем распределения ( $V_c$ ) —  $24 \pm 4,5$  л. Общий клиренс ( $Cl$ ) —  $0,90 \pm 0,09$  л/мин. Быстрая элиминация Пм. связана с быстрым метаболизмом его в печени и зависит от кровотока в печени. При недостаточности кровообращения  $Cl$  снижен до  $0,59 \pm 0,15$  л/мин. Антиаритмический эффект зависит от концентрации Пм. в крови: хороший (исчезновение аритмии в течение первых 10 мин) при  $3,4 \pm 0,3$  мкг/мл, частичный (урежение желудочковой экстрасистолии на 50% и более) при  $2,5 \pm 0,4$  мкг/мл.

Применение. В/в — болюс 100 мг, затем через 10 мин повторный болюс 50 мг (в случае достижения эффекта) либо 100 мг (при отсутствии эффекта, но хорошей переносимости первого болюса). Сразу же после первого болюса поддерживающая в/в инфузия со скоростью 3,5—5 мг/мин при отсутствии признаков недостаточности кровообращения и 2—3 мг/мин — при недостаточности кровообращения.

Показания и противопоказания см. Лидокаин.

Мексилетин\* (Mexiletine) (М.). Патентованные названия: мекситил (Mexitil), Ко-1173. Химическое название: 1-метил-2-(2,6-ксилилокси)-этиламина гидрохлорид. Капсулы по 50 и 200 мг. Ампулы по 250 мг в 10 мл.

Ф-динамика напоминает ф-динамику лидокаина. М. угнетает максимальную скорость деполяризации, не влияя на продолжительность потенциала действия. Оказывает местное анестезирующее действие. По сравнению с лидокаином более эффективен при купировании желудочковой тахикардии, вызванной токсическими дозами сердечных гликозидов. Не влияет на атриовентрикулярную проводимость и только слегка повышает внутрижелудочковую проводимость. Не влияет на частоту сердечных сокращений, ударный и минутный сердечный объемы, другие



показатели центральной гемодинамики и периферическое сопротивление.

**Ф-кинетика.** После приема внутрь М. почти полностью абсорбируется. Пик концентрации в плазме наступает через 2 ч и сохраняется 4 ч, однако абсорбция задерживается и бывает неполной у больных с инфарктом миокарда при приеме наркотических анальгетиков. При суточной дозе 600—1000 мг поддерживается терапевтическая концентрация 0,5—2,5 мкг/мл. При концентрации более 3 мкг/мл часто отмечаются токсические эффекты. Кажущийся объем распределения — более 500 л. Средний период полувыведения М. при приеме внутрь у больных хронической ИБС равен  $12,1 \pm 4$  ч. После в/в введения М. концентрация его быстро падает. Однако в острой стадии инфаркта миокарда при в/в введении период полувыведения равен  $16,7 \pm 5,1$  ч, что, по-видимому, связано с замедлением элиминации М., которая зависит от состояния кровотока в печени (сниженного в острой стадии инфаркта миокарда), а также от pH мочи (больше при pH 5,0, чем при 8,0). М. подвергается значительному метаболизму. Основные метаболиты: парагидроксимексилетин, гидроксиметилмексилетин и другие метаболиты. Клиренс М. приблизительно 5 мл/(мин·кг). С мочой экскретируется 3—15% неизмененного препарата.

**Применение.** Внутрь нагрузочная доза 400—600 мг, а затем через 4—6 ч по 150—350 мг с интервалом 8 ч. Лечение возможно в течение нескольких месяцев. Внутрь по 250 мг через каждые 8 ч. В/в: начальный болюс 150—250 мг в течение 2—5 мин, затем 250 мг в течение 30 мин, 250 мг в течение 2,5 ч, 500 мг в течение 8 ч; поддерживающая инфузия 500—1000 мг в течение 24 ч.

**Показание.** Желудочковая экстрасистолия.

**Противопоказания (относительные).** Нарушения проводимости, брадикардия, гипотония, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, паркинсонизм, слабость синусового узла.

**Токаинид\* (Tocainide) (Т.).** Патентованное название: тонокард (Tonocard) и др. Химическое название: 2-амино-N-2,6-диметилфенилаланинамида гидрохлорид. Таблетки 400 и 600 мг.

**Ф-динамика.** Т. напоминает лидокаин по влиянию на волокна Пуркинье, укорачивает эффективный рефрактерный период и продолжительность потенциала действия, уменьшая потенциал действия. Т. повышает порог фибрилляции желудочков, слегка ускоряет проведение по атриовентрикулярному узлу. Его преимущество в том, что он не дает значительного отрицательного инотропного эффекта, укорачивает интервал Q—T, редко дает аритмогенный эффект; не вызывает побочных эффектов при взаимодействии с варфарином, препаратами дигиталиса, бета-блокаторами. Т. эффективен при желудочковых экстрасистолиях, в том числе в острой стадии инфаркта миокарда, при желудочковых тахикардиях.

**Ф-кинетика.** После приема внутрь биодоступность Т. 100%. С мочой выделяется в неизмененном виде 45% дозы. Такое же количество препарата метаболизируется в печени. Метаболиты не обладают антиаритмической активностью. Пик концентрации после приема внутрь — через  $1/2$ —2 ч. Границы терапевтиче-



ской концентрации: 4—10 мкг/мл. Около 10% Т. связывается с белком. Период полувыведения около 15 ч.

Применение: внутрь по 200—800 мг через каждые 8 ч или по 400—1000 мг через 12 ч. Максимальная суточная доза 2400 мг.

Показания: желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, в том числе при остром инфаркте миокарда.

Противопоказания: поражения печени, почек, аллергические реакции. Препарат еще недостаточно изучен при длительном применении.

Аллапинин\* (Allapinin) (Ал.) — бромидат лапнаконитина из группы сложноефирных алкалоидов (выделен из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого семейства лютиковых). Таблетки 0,05 г.

Ф-динамика. Замедляет проведение импульсов по предсердиям и системе Гиса—Пуркинье; не влияет на проводимость по атриовентрикулярному узлу в антеградном направлении; укорачивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) и функциональный рефрактерный период (ФРП) в предсердиях, уменьшает ЭРП и ФРП атриовентрикулярного узла и желудочков; занимает особое место в классе I, отличаясь от препаратов класса Ia и Ib.

Антиаритмический эффект Ал. выше, чем этмозина, дизопирамида. При пароксизмах мерцательной аритмии эффективен в 82% случаев, а при пароксизмах наджелудочковой тахикардии в 70%. У больных без сердечной недостаточности не угнетает сократимость миокарда, дает умеренный периферический вазодилатирующий эффект. Можно комбинировать Ал. с сердечными гликозидами, диуретиками, транквилизаторами.

Ф-кинетика изучается.

Применение: внутрь за 30 мин до еды по 1/2 таблетки — 0,025 г через 8 ч, далее по 0,05 г 3—4 раза в день. Максимальная суточная доза 250 мг. Терапевтическая суточная доза от 75 до 150—200 мг.

Показания: желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия; пароксизмы мерцания и трепетания предсердий; пароксизмы наджелудочковой тахикардии, в том числе при синдроме WPW.

Противопоказания: предсердно-желудочковая блокада II—III степени (без кардиостимуляторов); тяжелая печеночная или почечная недостаточность. Осторожно назначать при предсердно-желудочковой блокаде I степени, слабости синусового узла, выраженной сердечной недостаточности. Беременным назначают только по жизненным показаниям.

Дифенилгидантоин (Diphenylhydantoin) (Д.). Патентованное название: дифенин (Dipheninum), Dolantin sodium. Химическое название: 5,5-дифенил-гидантоин-натрий. Таблетки по 0,1 г. Ампулы (зарубежный препарат) по 250 мг.

Ф-динамика. Д. изменяет трансмембранный ионный обмен, увеличивая отношения внеклеточного натрия к внутриклеточному; возможно, влияет на трансмембранный обмен кальция, изменяет вызываемый дигиталисом выход калия из миокарда. Противостоит электрофизиологическим изменениям, вызываемым дигиталисом, новокаиномидом и ишемией. Вызывает



увеличение коронарного кровотока. Оказывает прямое противосудорожное действие на ЦНС.

Электрофизиологические свойства Д.: автоматизм синусового узла и предсердия в терапевтических дозах не изменяет (в больших дозах снижает), в системе Гиса—Пуркинье—снижает. Продолжительность потенциала действия в предсердии не изменяется, а в системе Гиса—Пуркинье сокращается за счет времени реполяризации.

ЭРП в предсердии не изменяет (в больших концентрациях увеличивает), в системе Гиса—Пуркинье—уменьшает, однако по сравнению с длительностью потенциала действия ЭРП относительно увеличивается; прерывает механизм «возврата возбуждения». Время проведения импульсов в атриовентрикулярном узле и внутри желудочков увеличивает, если оно было первоначально уменьшено. Скорость подъема потенциала действия в предсердии увеличивает (улучшает проводимость). Д. снижает атриовентрикулярную блокаду, вызываемую дигиталисом, однако при высоких концентрациях ухудшает атриовентрикулярную проводимость. Этот эффект зависит также от уровня калия в крови. На систему Гиса—Пуркинье не влияет при низком мембранном потенциале. Мембранный потенциал покоя в предсердии не изменяет, но при высокой концентрации уменьшает, в желудочках не изменяет. Порог фибрилляции в желудочках не изменяет либо иногда увеличивает ЭКГ-признаки: интервал PR не изменяет либо уменьшает, комплекс QRS не изменяет ширины, интервал QT укорачивает; может вызвать синусовую брадикардию и атриовентрикулярную блокаду (при высоких концентрациях) либо желудочковые аритмии. АД не изменяет либо снижает вследствие уменьшения периферического сосудистого тонуса и ухудшения сократимости миокарда. Сердечный выброс не изменяет либо снижает, конечное диастолическое давление в левом желудочке не изменяет либо увеличивает.

Ф-кинетика. Из желудочно-кишечного тракта Д. абсорбируется хорошо (98%). Терапевтическая концентрация 8—18 мкг/мл. В плазме крови 4—12% Д. находится в свободной форме, не связанной с белком. Около 35—60% принятого внутрь Д. экскретируется с мочой, причем только 5%—в неизменном виде. Метаболизм Д. в основном происходит в печени, где он гидролизуется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой и сульфатом, после чего экскретируется с желчью и только небольшая часть—с калом. Период полувыведения зависит от дозы и составляет 8—60 ч. При снижении печеночного кровотока (тяжелая сердечная недостаточность, гипотония) может возникнуть интоксикация от приема обычной дозы Д. Низкая толерантность к Д. отмечена при врожденном ферментном дефиците, а также у больных с гипер- либо гипотиреозом. Д. нельзя применять с рядом противотуберкулезных препаратов (изониазид, парааминосалициловая кислота), хлорпромазином, хлордиазепоксидом, эстрогенами, дисульфирамом, варфарином, дикумаролом, барбитуратами (влияние на метаболизм Д. и т. п.).

Применение. Внутрь: а) для быстрого достижения терапевтического уровня—1000 мг в первые сутки, затем на 2-й и 3-й день по 500—600 мг, далее поддерживающая доза 300—500 мг; б) в исключительных urgentных случаях иногда дают внутрь



разовую дозу 1000 мг В/в в ургентных случаях в первый день начинают с 100—300 мг в течение нескольких минут, далее по 50—100 мг через каждые 5 мин при скорости введения 25 мг/мин. Общая суточная доза в первый день до 300—1000 мг. Величина дозы в этих пределах зависит от эффекта. На 2-й день в/в вводят 500 мг, на 3-й—до 400—500 мг и т. д. Во избежание тромбоза в месте инфузии используют катетеры, которые помещают в крупные вены и периодически промывают.

**Показания.** Суправентрикулярная и желудочковая аритмии, вызванные интоксикацией дигиталисом, суправентрикулярная и желудочковая аритмии различной этиологии, включая трепетание и мерцание предсердий, когда другие антиаритмические средства неэффективны; острая желудочковая аритмия, связанная с анестезией, катетеризацией сердца, хирургией сердца, электрической дефибрилляцией; аритмии центрального нервного генеза; профилактический прием перед общей анестезией, дефибрилляцией дигитализированных больных.

**Противопоказания.** Выраженная сердечная недостаточность у тяжелобольных, гипотензия, выраженная брадикардия, высокая степень атриовентрикулярной блокады, повышенная чувствительность к Д. Следует осторожно применять при болезнях печени и других состояниях, приводящих к уменьшению кровотока в печени (гипотензия или сердечная недостаточность); при одновременном приеме больным лекарств, увеличивающих период полувыведения Д.; беременности.

### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА III ГРУППЫ

К III группе антиаритмических средств относят  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, окспренолол, пиндолол и др.)

**Ф-динамика (антиаритмических свойств).** Уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, сокращают в них рефрактерный период. Обычно уменьшают наклон кривой в фазу 0 трансмембранного потенциала и ее амплитуду. Атриовентрикулярная и внутрижелудочковая проводимость снижается; эффект катехоламинов блокируется. Время реполяризации уменьшается в большей степени, чем эффективный рефрактерный период. Максимальный диастолический потенциал (покоя) уменьшается при приеме больших доз. Отмечаются увеличение рефрактерного периода и уменьшение скорости проведения в атриовентрикулярном узле. Другие свойства—см.  $\beta$ -Адреноблокаторы.

**Ф-кинетика см. Антиангинальные средства.** Применение. Внутрь см. с. 69; в/в пропранолол вводят: а) по 1 мг в течение 1—2 мин, далее через 15 мин дозу увеличивают до 2 мг, через 15 мин—до 3 мг, через 15 мин—до 4 мг; скорость введения 1 мг/мин до купирования пароксизма аритмий, всего не более 20 мг; б) начинают с 1 мг в течение 1—2 мин, затем через 2—5 мин повторно вводят 0,5—1 мг. Максимальная разовая доза для в/в введения 1 мг, суточная 20 мг.

**Показания.** Мерцание и трепетание предсердий; применяют с целью урежения желудочковых сокращений; пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (с той же целью), синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (можно в комбинации с хинидином); желудочковая экстрасистолия.



#### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА IV ГРУППЫ

К IV группе антиаритмических средств относят бретилия тозилат и амиодарон. Препараты этой группы дают первичный антиадренергический эффект, не оказывая выраженного действия на мембраны.

Бретилия тозилат (Bretylum tosilate) (Бр.). Патентованные названия: орнид (Ornidum), Breytan и др. Химическое название: ортобромбензил-N-этилдиметил-аммония бромид. Ампулы по 1 мл 5% раствора.

Ф-динамика. Бр. увеличивает автоматизм в волокнах Пуркинье. Удлиняет как ЭРП, так и продолжительность потенциала действия (ППД), так что отношение ЭРП/ППД не меняется. Скорость проведения импульсов в миокарде желудочков и в волокнах Пуркинье не изменяет. Все это способствует перерыву механизма возвратного возбуждения, что делает Бр. эффективным при рефрактерных к другим препаратам желудочковых аритмиях. И все же антиаритмические свойства Бр. в основном зависят от адреноблокирующего действия. Точный механизм антиаритмического действия Бр. неясен. Препарат дает положительный инотропный эффект, оказывает гипотензивное действие как адреноблокатор (однако начальный преходящий эффект может быть гипертензивным). Частота сердечбиений обычно увеличивается. После в/м введения начало антиаритмического эффекта через 6 ч, а гипотензивного — через 20—30 мин. Продолжительность антиаритмического эффекта около 12 ч. После в/в введения начало антиаритмического эффекта через 20—60 мин. Гипотензивный эффект Бр. (снижение главным образом систолического давления) может быть обусловлен: а) недостаточной дозой для развития положительного инотропного эффекта; б) комбинацией с другими антиаритмическими средствами, обладающими кардиодепрессивным эффектом; в) падением общего периферического сопротивления (требуется присоединить катехоламины). Бр. представляет наибольшее значение в лечении и предупреждении фибрилляции желудочков, так как в эксперименте он увеличивает порог фибрилляции в 2—3 раза больше лидокаина, фенитоина, новокаинамида и хинидина.

Ф-кинетика. Пик концентрации в плазме крови через 30 мин. Период полувыведения — около 10 ч (с колебаниями от 4,2 до 16,9 ч). Около 80% неизмененного Бр. экскретируется с мочой в течение 24 ч; еще 10% — в последующие 3 дня. Бр. кумулируется в симпатических нервных окончаниях и в миофибриллах сердца (в 30 раз больше, чем в плазме крови). Коэффициент токсическая/терапевтическая доза равен 6:1. Токсическая доза составляет 300 мг/кг.

Применение. Для профилактики фибрилляции желудочков: нагрузочная доза 500 мг (7—10 мг/кг) в/в или в/м после разбавления в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; вводят в/в в течение 6—10 мин (при более быстром введении может быть рвота). Поддерживающая доза — 2—3 г/день в виде в/в инфузии со скоростью 1—3 мг/мин либо в/м по 500 мг через каждые 6 ч. Для лечения возникшей фибрилляции желудочков: в/в без разбавления 500—1000 мг; предварительно руку больного поднимают над головой, чтобы не мешать мероприятиям по



реанимации. После каждой электрической дефибрилляции дополнительно вводят в/в по 500 мг (максимально 2500 мг). Для поддержания эффекта—внутрь по 300—400 мг через 8 ч. При рефрактерности к другим препаратам профилактика и купирование фибрилляций желудочков в острой стадии инфаркта миокарда; желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну (?)

**Противопоказания.** Острые нарушения мозгового кровообращения, гипотензия, выраженная почечная недостаточность.

**Амiodарон (Amiodaronum) (Ад.).** См также *Антиангинальные средства*. Таблетки по 200 мг, ампулы по 150 мг.

**Ф-динамика (антиаритмические свойства).** Ад. ослабляет адренергические воздействия на миокард. Увеличивает продолжительность потенциала действия, не оказывая влияния на величину потенциала покоя или максимальную скорость деполяризации потенциала действия. Удлиняет рефрактерный период в дополнительном проводящем пучке, атриовентрикулярном узле и в системе Гиса—Пуркинье, что объясняет его антиаритмический эффект при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта (ВПУ). При пароксизмах мерцательной аритмии предупреждает экстрасистолы, инициирующие пароксизм, или значительно удлиняет рефрактерный период в предсердиях. Эффективность Ад. зависит от характера аритмии, дозы и схемы применения (табл. 7).

Ад. благодаря структурному сходству с тиреоидным гормоном тормозит превращение тироксина в трийодтиронин. Одновременно увеличивается монодейодизация тироксина во внутреннем кольце. Это приводит к повышению в 2—3 раза в сыворотке крови уровня так называемого ревертированного трийодтиронина (рТ<sub>3</sub>) через 3—4 дня лечения. Антиаритмический эффект и опасность побочных явлений (за исключением инфильтратов легких) коррелирует с уровнем рТ<sub>3</sub> в сыворотке крови, но не с уровнем Ад. или его метаболита диэтиламиодарона. Антиаритмический эффект отмечается при уровне рТ<sub>3</sub> в сыворотке крови 50—100 нг%, а токсические явления—при более 100 нг%. Поэтому определение уровня рТ<sub>3</sub> (3, 3', 5'-трийодтиронина) можно использовать для контроля за оптимизацией режима приема Ад. При этом следует учитывать, что уровень рТ<sub>3</sub> повышается при ряде заболеваний, голодании, при оперативном вмешательстве, под влиянием других лекарств. Кроме того, дигоксин и некоторые антиаритмические препараты взаимодействуют с Ад. в отношении гемодинамического, антиаритмического и побочного действия; в этих случаях может не быть корреляции с уровнем рТ<sub>3</sub>. У предрасположенных лиц (семейная, географическая предрасположенность чаще в пожилом возрасте) Ад. может вызвать в 1—5% случаев явления гипертиреоза, так как его молекула содержит органический йод (при приеме 600—1200 мг в сутки в сыворотку поступает 20 мг свободного йода). В то же время у 1—2% больных при длительном приеме Ад. может развиваться гипотиреоз (механизм не изучен) с повышением уровня тироксина, рТ<sub>3</sub> (в 3—10 раз), тиреоиднестимулирующего гормона. В тяжелых случаях повторной желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков в 1/3 случаев приходится комбинировать Ад. с другими антиаритмическими препаратами, тогда дозу Ад. необходимо уменьшить на 50%, а также уменьшить дозу второго препарата. Адекватная дозировка Ад. позволяет добить-

Таблица 7  
Связь дозы и эффекта амиодарона\* при различных аритмиях (прием внутрь)

| Связь дозы и эффекта амиодарона* | Поддерживающая доза | Латентный тахикардический ритм | Эффект |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------|
|                                  |                     |                                |        |
| Связь дозы и эффекта амиодарона* | Поддерживающая доза | Латентный тахикардический ритм | Эффект |



**Связь дозы и эффекта амидодарона\* при различных аритмиях (прием внутрь)**

| Вид аритмии   | Нагрузочная доза, мг/сут  | Поддерживающая доза, мг/сут  | Латентный терапевтический период, дни | Эффективность, %                  | Эффект сохраняется после отмены, дни |
|---|---|--|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии           | 600<br>(в течение 8—15 дней)  | 100—300  | 5—10                                  | 74—96<br>(при синдроме ВПУ — 100) | 30—150                               |
| Пароксизмы мерцательной аритмии                     | 600—800<br>(в течение 15—30 дней); иногда 1000 мг/сут                       | 300—400;<br>постепенное снижение на 200 мг/сут через каждые 15—30 дней | 10—20                                 | 96                                | 15—90                                |
| Пароксизмы желудочковой тахикардии **               | 600—1000<br>(в течение 15—30 дней); иногда до 2000<br>(в течение 7—10 дней) | 600—800  | 5—30                                  | 77—83                             | 10—30                                |
| Желудочковая экстрасистолия при ИБС ***             | 600—800<br>(в течение 10—20 дней)   | 400—600  | 20—30                                 | 85                                | 30—40                                |
| Желудочковая экстрасистолия при тяжелых миокардитах | До 1000<br>(в течение 30—60 дней)   | 400—600  | 30—60                                 | У некоторых больных               | 28—45                                |

\*\*\* Политонные желудочковые экстрасистолы наиболее резистентны.

\*\*\* Политонные желудочковые экстрасистолы наиболее резистентны.



ся прекращения ЖТ, урежения частоты залповых желудочковых экстрасистол более чем на 90%; снизить риск повторной внезапной остановки сердца (аритмической) среди больных после реанимации во внебольничных условиях (кроме больных с острым инфарктом миокарда) в течение 1 года с 30—40% (без терапии Ад.) до 7—10%.

Ф-кинетика см. с. 75.

Применение. В/в—300—450 мг медленно (в течение 30 с—3 мин), затем поддерживающая инфузия—300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин—2 ч. Повторные инфузии через 24 ч по 600—1200 мг в 250—500 мл такого же раствора. С целью профилактики рецидивов аритмий—в/в инфузии по 450—1200 мг/сут в 250—500 мл такого же раствора. Можно повторять в/в введение в течение 3 дней, далее переходить на прием Ад. внутрь по 600—200 мг. Внутрь (см. также табл. 7) из расчета 5 мг/кг. Обычно начинают с 400—600 мг/сут в течение 8—15 дней, затем проводят поддерживающее лечение по 200 мг 1 раз в течение 5 дней в неделю (2 дня перерыв).

Показания (при аритмиях). Суправентрикулярная тахикардия по типу «возвратного возбуждения», особенно связанная с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта; синусовая тахикардия; предсердная экстрасистолия: трепетание предсердий; желудочковая тахикардия; желудочковая экстрасистолия; профилактика фибрилляций желудочков; профилактика внезапной повторной аритмической смерти среди реанимированных после внезапной смерти во внебольничных условиях (за исключением острого инфаркта миокарда).

Противопоказания. Синусовая брадикардия, синоаурикулярная и предсердно-желудочковая блокады, нарушения проводимости в предсердно-желудочковом пучке, коллапс, тяжелые артериальные гипотонии; бронхиальная астма, гипотиреозидизм, беременность. Необходимо осторожно применять в старческом возрасте.

#### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА V ГРУППЫ

К V группе антиаритмических средств относят верапамил (Вп.). Менее эффективны нифедипин, дилтиазем\*, тиапамил\*. Они специфически влияют на медленные токи ионов кальция.

Ф-динамика (антиаритмические свойства). Вп. селективно тормозит медленный трансмембранный ток ионов кальция внутрь сердечной клетки. Не влияет на скорость деполяризации и реполяризации потенциала действия в предсердии, желудочке и волокнах Пуркинье. Уменьшает спонтанную активность синусового узла, влияет на механизм «возвратного возбуждения» при предсердных тахиаритмиях вследствие его способности угнетать потенциалы действия «медленной реакции». Этот тип реакции свойствен потенциалам действия, которые поддерживаются главным образом током ионов кальция, и, как полагают, является основой для замедленной проводимости частично деполяризованных волокон, ответственных за аритмии по типу «возвратного возбуждения». Вп. ухудшает сократимость желудочковых волокон, понижает ненормально повышенный автоматизм в предсердии и замедляет атриовентрикулярную проводимость на уровне



атриовентрикулярного узла. Отмечена связь между удлинением интервала *RQ* и антиаритмическим эффектом Вп., а также с кумуляцией препарата (повышением его концентрации в крови). Однако возможен феномен «противочасового гистерезиса»: сначала с увеличением концентрации Вп. в плазме крови интервал *RQ* удлиняется, а затем неожиданно уменьшается, что может быть связано с замедлением перехода Вп. из плазмы в миокард. После в/в введения (но не внутрь) частота сердечных сокращений может увеличиться (с  $63 \pm 14$  до  $80 \pm 11$  ударов в минуту), а КД несколько снизиться. При медленной в/в инфузии гемодинамика меняется только в начальный период, т. е. до достижения стационарной концентрации Вп. в плазме крови.

У больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка вследствие аневризм, распространенного атеросклероза коронарных артерий при в/в введении Вп. (10 мг) может развиваться электромеханическая диссоциация: прекращение насосной функции левого желудочка с остановкой дыхания при сохранении признаков электрической активности сердца. У больных с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта Вп. уменьшает рефрактерность дополнительного пучка, что приводит к повышению возбудимости желудочков вплоть до развития фибрилляции. В то же время при отсутствии синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта он эффективен в комбинации с сердечными гликозидами при хронической мерцательной аритмии и трепетании предсердий—уменьшает тахикардию при физических нагрузках. Однако при суточной дозе Вп. 240—480 мг необходимо учитывать опасность повышения концентрации в крови дигоксина без симптомов интоксикации. Вп. (возможно, и некоторые другие антагонисты кальция), по-видимому, способен повышать порог фибрилляции желудочков, что имеет значение в профилактике внезапной смерти. Однако при сердечной недостаточности нежелателен его отрицательный инотропный эффект. Необходимо иметь в виду возможность взаимодействия Вп. с адреноблокаторами и дизопирамидом.

**Ф-кинетика<sup>1</sup>.** После введения болюса в/в (10 мг) в течение 2 мин эффективная антиаритмическая концентрация Вп. в 3 раза меньше, чем после приема таблеток внутрь или медленной в/в инфузии (при которых она не различается). Следовательно, при введении болюса в/в нельзя установить эффективную концентрацию Вп. для других способов приема. Это, возможно, связано с особенностями метаболизма и эффектом отдельных стереоизомеров Вп.: а) активный L-изомер метаболизируется преимущественно в первые 45 мин после приема внутрь или медленной в/в инфузии; б) предполагают наличие метаболита-антагониста, имеющего одинаковый с Вп. профиль концентрации—время и обладающего отрицательным дромотропным эффектом.

**Применение.** В/в 10 мг (0,145 мг/кг), предварительно разбавив в 4 мл изотонического раствора хлорида натрия, вводить в виде болюса в течение 1—2 мин; повторный болюс для купирования пароксизмов аритмии можно ввести через 30 мин. Поддерживающее вливание проводят со скоростью 0,005 мг/(кг·мин);

<sup>1</sup> См. с. 57.



внутри — от 80 до 120 мг и даже 160 мг через 8 ч (максимально до 720 мг/сут).

**Показания.** При предсердных аритмиях Вп. имеет преимущества перед хинидином, прокаионамидом и пропранололом. При хронической мерцательной аритмии или трепетании предсердий без синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта для профилактики тахикардии при физических нагрузках — комбинация с дигоксином (см. взаимодействие). Особенно эффективны п/в вливания при пароксизмальных суправентрикулярных тахикардиях, обусловленных механизмом «возвратного возбуждения» в области атриовентрикулярного узла. Может применяться внутри при предсердной экстрасистолии. Неэффективен при желудочковых аритмиях, в том числе при желудочковой экстрасистолии.

**Противопоказания.** Прогрессирующая сердечная недостаточность; нестабильная атриовентрикулярная блокада; синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок и другие гипотензивные состояния; синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта. Вп. не следует комбинировать с  $\beta$ -адреноблокаторами. Необходимо осторожное применение при остром инфаркте миокарда.

### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В этой части главы рассмотрены показания к назначению лекарственных средств при различных аритмиях.

**ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ТАХИКАРДИЯ.** Наиболее частая форма пароксизмальных тахикардий (80—90%).

**Электрофизиологические механизмы:** 1) повторное «возвратное возбуждение» в атриовентрикулярном узле, в области синусового узла и миокарде предсердия; 2) повышенный автоматизм клеток проводящей системы в предсердии.

**Этиологические факторы:** часто идиопатическая форма (в  $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  случаев при практически здоровом сердце); сильные эмоции, нервное и физическое перенапряжение, пубертатный период, беременность, климакс; никотин, кофе, чай, алкоголь; тиреотоксикоз, желудочно-кишечные заболевания, болезнь желчного пузыря и почек; синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта, стеноз митрального клапана, ИБС, в том числе инфаркт миокарда, «гипертоническое сердце», миокардит; интоксикация препаратами наперстянки; гипокалиемия.

**Клинические симптомы:** 1) внезапное начало и внезапный конец приступа; 2) тахикардия с частотой сердечных сокращений 160—220 в минуту при правильном ритме с неизменной частотой; 3) ЭКГ-признаки: а) интервалы  $RR$  укорочены и равны; б) эктопическая волна  $P^1$  положительная при высоко-расположенном и отрицательная при низкорасположенном очаге; изоэлектрическая или двухфазная волна — при среднем расположении эктопического очага; часто  $P$  сливается с предшествующей волной  $T$ ; в) комплекс  $QRS$  нормальный; г) за последним комплексом — «постпароксизмальная» удлиненная пауза; д) снижение сегмента  $ST$  и отрицательная волна  $T$  при продолжитель-



ном пароксизме с высокой частотой; е) при интоксикации сердечными гликозидами может быть периодически атриовентрикулярная блокада II степени 2:1 и периоды Самойлова—Венкебаха; ж) возможны случаи с предшествующей постоянной блокадой ножек предсердно-желудочкового пучка или на фоне синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта; з) иногда бывают случаи с преходящей функциональной блокадой ножек предсердно-желудочкового пучка (желудочковая абберация); 4) по окончании пароксизма—полиурия («спастическая моча»).

Дифференцированный подход к лечению различных суправентрикулярных тахикардий. 1. Атриовентрикулярная (а-в) узловая тахикардия: а) дигиталисные препараты; б)  $\beta$ -адреноблокаторы—угнетают скорость проведения и удлиняют рефрактерные периоды медленного пути в антеградном направлении; в) верапамил—влияет преимущественно на узловую ткань, угнетает проведение по быстрому и медленному путям в а-в узле; эффективен для купирования и профилактики пароксизмов; г) новокаинамид, хинидин, возможно, этмозин—увеличивает время проведения и продолжительность рефрактерного периода быстрого пути в ретроградном направлении; д) кордарон—для купирования и профилактики пароксизмов; е) дизопирамид—блокирует проведение эхо-импульса по ретроградному звену цепи повторного входа.

2. Суправентрикулярные тахикардии при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта. Лечение направлено на изменение электрофизиологических свойств составных частей механизма повторного входа—а-в узла; аномальных путей; предсердий, желудочков и системы Гиса—Пуркинье: а) кордарон—угнетает проведение по нормальному тракту и особенно аномальным путям; б) дигиталисные препараты—удлиняют рефрактерный период и замедляют скорость проведения по а-в узлу; применяют для купирования и профилактики пароксизмов; в) хинидин, новокаинамид, аймалин, этмозин—угнетают проведение по аномальному пути; г) лидокаин—то же самое (препараты пп. «в» и «г» оказывают незначительный эффект при исходной величине эффективного рефрактерного периода пучка Кента 270 мс и менее).

3. Предсердная тахикардия без синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта: а) хинидин и другие препараты I группы—замедляют скорость проведения и удлиняют рефрактерный период предсердий; эффективны в подавлении эктопических форм (замедляют скорость спонтанной деполяризации); б) дигиталисные препараты,  $\beta$ -адреноблокаторы и верапамил—только для урежения частоты желудочковых ответов, но почти не действуют на источник в предсердиях.

Препараты назначают для профилактики в наименьших эффективных дозах и только при достаточно частых рецидивах пароксизмов.

**ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ.** Электрофизиологические механизмы: 1) повышенная спонтанная диастолическая деполяризация в проводящей системе, в том числе в миокарде предсердия; 2) механизм «возвратного возбуждения» в миокарде предсердия. Всегда имеет место функциональная частичная атриовентрикулярная блокада (защитная).



Таб  
Купирование парок

| Препарат                  | Способ, доза и скорость введения  | Максимальная разовая доза | Максимальная суточная доза                        |
|---------------------------|---|---------------------------|---|
| Пароксизмальная суправент |   |                           |   |
| Дигоксин или              | В/в 0,50 мг (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы — в виде болюса  | 0,75 мг                   | 1—2 мг  |
| Целанид                   | В/в 0,40 мг (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы — в виде болюса  | 0,80 мг                   | 1,2—2 мг  |
| Верапамил                 | В/в 5 мг (1 ампула) медленно в течение 10—60 с  | 10 мг                     | 30 мг   |
| Аймалин (ти-луритмал)     | В/в или в/м 50 мг. При в/в введении медленно — в течение 3—5 мин 50 мг, растворенных в 10 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида                                   | 50 мг                     | 100—150 мг (далее драже внутрь по 500—700 мг/сут) |
| Амнодарон                 | В/в 300—450 мг — болюс в течение 30 с—3 мин; далее поддерживающая инфузия — 300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин — 2 ч при скорости введения 15—2,5 мг/мин (далее см. с. 124) | 450 мг                    | ~750 мг   |
| Пропранолол               | В/в 1 мг (0,1% раствор — 1 мл) медленно   | 1 мг                      | 5 мг  |
| Дифенилгидантоин *        | В/в 100—200 мг в течение нескольких минут   | 300 мг                    | 1000 мг   |
| Новокаин-амид             | В/в 0,5—1 г (каждые 2 мин вводят по 0,1—0,2 г); в/м 0,5—1 г; внутрь 1—1,5 г   | В/м 1 г, внутрь 0,75 г    | 3 г<br>5—6 г                                      |
| Калия хлорид              | Внутрь — 1 г 4—5—7 раз в день после еды (растворяют в 1/2 стакана воды или во фруктовом соке)   | Внутрь 5 г                | Внутрь 7 г  |

лица 8  
сизмов аритмий

| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения      | Противопоказания   | Примечание  |
|---------------------------|---------------------------------------|--|---|
| рикулярная тахикардия     |                                       |  |   |
| 5 мин—3 ч                 | 3—4 ч по 0,25—0,50 мг                 | (Суправентрикулярная тахикардия вследствие дигитализации   | —   |
| 5 мин—3 ч                 | 1—3 ч по 0,40 мг                      | Подозрение на гипокальцемию (присемсалуретиков)  | Осторожно при комбинациях с дигоксином (см. взаимодействие, отсутствие симптомов дигиталисной интоксикации) |
| Несколько минут           | 20—30 мин по 5—10 мг                  | Предшествующий прием β-адреноблокаторов; синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта   | —   |
| То же                     | 30 мин по 25 мг                       | —  | —   |
| » »                       | 24 ч по 600—1200 мг/сут (5—10 мг/мин) | —  | Особенно эффективен при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта  |
| » »                       | 3—5 мин по 1 мг                       | —  | Особенно эффективен при дигиталисной интоксикации, тиреотоксикозе   |
| То же                     | 5—10 мин по 50—100 мг                 | Тяжелая сердечная недостаточность, предшествующий прием противотуберкулезных препаратов, хлорпромазина, эстрогенов, непрямых антикоагулянтов, барбитуратов | Особенно эффективен при дигиталисной интоксикации   |
| » »                       | 3—4 ч по 0,5—1 г                      | —  | При в/в введении может вызвать коллапс  |
| Несколько минут           | 2—3 ч по 0,5 г                        | —  | Особенно эффективен при дигиталисной интоксикации, гипокальцемии  |
| То же                     | 6—3,5 ч по 1 г                        | —  | —   |



Таб  
Купирование парок

| Препарат                  | Способ, доза и скорость введения  | Максимальная разовая доза | Максимальная суточная доза                        |
|---------------------------|---|---------------------------|---|
| Пароксизмальная суправент |   |                           |   |
| Дигоксин или              | В/в 0,50 мг (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы—в виде болюса  | 0,75 мг                   | 1—2 мг  |
| Целанид                   | В/в 0,40 мг (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы—в виде болюса  | 0,80 мг                   | 1,2—2 мг  |
| Верапамил                 | В/в 5 мг (1 ампула) медленно в течение 10—60 с  | 10 мг                     | 30 мг   |
| Аймалин (гилуритмал)      | В/в или в/м 50 мг. При в/в введении медленно—в течение 3—5 мин 50 мг, растворенных в 10 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида                               | 50 мг                     | 100—150 мг (далее драже внутрь по 500—700 мг/сут) |
| Амиодарон                 | В/в 300—450 мг—болюс в течение 30 с—3 мин; далее поддерживающая инфузия—300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин—2 ч при скорости введения 15—2,5 мг/мин (далее см. с. 124) | 450 мг                    | ~750 мг   |
| Пропранолол               | В/в 1 мг (0,1% раствор—1 мл) медленно   | 1 мг                      | 5 мг  |
| Дифенилгидантоин *        | В/в 100—200 мг в течение нескольких минут   | 300 мг                    | 1000 мг   |
| Новокаин-амид             | В/в 0,5—1 г (каждые 2 мин вводят по 0,1—0,2 г); в/м 0,5—1 г; внутрь 1—1,5 г   | В/м 1 г, внутрь 0,75 г    | 3 г<br>5—6 г                                      |
| Калия хлорид              | Внутрь—1 г 4—5—7 раз в день после еды (растворяют в 1/2 стакана воды или во фруктовом соке)   | Внутрь 5 г                | Внутрь 7 г  |



лица 8  
сизмов аритмий

| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения      | Противопоказания   | Примечание  |
|---------------------------|---------------------------------------|--|---|
| рикулярная тахикардия     |                                       |  |   |
| 5 мин—3 ч                 | 3—4 ч по 0,25—0,50 мг                 | {Суправентрикулярная тахикардия вследствие дигитализации<br>Подозрение на гипокальцемию (прием салуретиков)<br>Предшествующий прием β-адреноблокаторов;<br>синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта | —   |
| 5 мин—3 ч                 | 1—3 ч по 0,40 мг                      |  |   |
| Несколько минут           | 20—30 мин по 5—10 мг                  |  | Осторожно при комбинациях с дигоксином (см. взаимодействие, отсутствие симптомов дигиталисной интоксикации) |
| То же                     | 30 мин по 25 мг                       | —  | —   |
| » »                       | 24 ч по 600—1200 мг/сут (5—10 мг/мин) | —  | Особенно эффективен при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта  |
| » »                       | 3—5 мин по 1 мг                       | —  | Особенно эффективен при дигиталисной интоксикации, гипертоксикозе   |
| То же                     | 5—10 мин по 50—100 мг                 | Тяжелая сердечная недостаточность, предшествующий прием противотуберкулезных препаратов, хлорпромазина, эстрогенов, непрямых антикоагулянтов, барбитуратов                                 | Особенно эффективен при дигиталисной интоксикации   |
| » »                       | 3—4 ч по 0,5—1 г                      | —  | При в/в введении может вызвать коллапс  |
| Несколько минут           | 2—3 ч по 0,5 г                        | —  | Особенно эффективен при дигиталисной интоксикации, гипокальцемии  |
| То же                     | 6—3,5 ч по 1 г                        | —  |   |



| Препарат   | Способ, доза и скорость введения  | Максимальная разовая доза    | Максимальная суточная доза                     |
|--|---|------------------------------|--|
| Этмозин  | В/в (редко) — 4% раствор в 40% растворе глюкозы: 50 мл такого раствора разводят предварительно дистиллированной водой для инъекций в 10 раз (до 500 мл) и вводят капельно со скоростью 20—30 капель в минуту<br>В/в 2—2,5 мг/кг в течение 5—7 мин | В/в в 100 мл<br>150 мг       | 300 мл<br>1000 мг                              |
| Дизопирамид  | В/в 2 мг/кг в течение не менее 5 мин<br>Внутрь 200—300 мг   | 150 мг<br>150 мг             | 800 мг<br>1200—1600 мг                         |
| Дигоксин или целанид (изоланид) или дигитоксин или | В/в 0,50 мг (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы<br>В/в 0,4 мг (2 мл 0,02% раствора в ампуле) в 20 мл 20% раствора глюкозы<br>В/в 0,25 мг (1 ампула) в 20 мл 5% раствора глюкозы  | 0,75 мг<br>0,8 мг<br>0,25 мг | Трепетание<br>1—2,5 мг<br>0,8—1,6 мг<br>1—2 мг |
| Дигоксин   | Внутрь (быстрое насыщение) 0,75 мг  | 1 мг                         | 1,5—4 мг                                       |
| Хинидин  | Внутрь по 0,2—0,5 г каждые 2—3 ч  | 0,4 г                        | 1,6—2 г (редко 4 г)                            |
| Пропранолол  | В/в 0,5—1 мг (0,5—1 мл 0,1% раствора)<br>Внутрь 20—40 мг 4—6 раз в сутки  | 1 мг<br>40 мг                | 10 мг<br>240 мг                                |

| Время наступления эффекта      | Интервал для повторного введения             | Противопоказания   | Примечание  |
|--------------------------------|--|--|---|
| " "                            | 20—30 мин под контролем уровня калия в крови | —  | —   |
| " "                            | В/в инфузия капельно поддерживающая          | Тяжелые нарушения атриовентрикулярной проводимости, синоатриальная блокада, дисфункция синусового узла | Эффективен при атриовентрикулярной узловой тахикардии   |
| Несколько минут                | В/в инфузия со скоростью 20—40 мг/ч          | Сердечная недостаточность, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада II—III степени                | Особенно эффективен при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта. Неэффективен при механизме «возвратного возбуждения» внутри атриовентрикулярного узла |
| Через 30 мин                   | 6 ч  |  |   |
| предсердий                     |  |  |   |
| Несколько минут — часов        | 4—8 ч по 0,5 мг                              | Осторожно при остром инфаркте миокарда   | —   |
| То же                          | 2—4 ч по 0,4 мг                              | То же  | —   |
| Через 30 мин — несколько часов | 6—8 ч по 0,25 мг                             | " "  | —   |
| Несколько часов                | 4—6 ч по 0,5 мг                              | —  | При почечной недостаточности дозу уменьшают наполовину  |
| Несколько часов — 2 дня        | 2—3 ч по 0,2—0,4 г                           | —  | Назначают после или во время дигитализации, но при отсутствии эффекта не более 2 дней   |
| Несколько минут                | 2—5 мин по 0,5—1 мг                          | —  | —   |
| Несколько часов                | 4—6 ч по 20—40 мг                            | —  | —   |



| Препарат   | Способ, доза<br>и скорость введения  | Макси-<br>мальная<br>разовая<br>доза | Макси-<br>мальная<br>суточная<br>доза |
|--|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Этмозин  | В/в (редко)—4% раствор в 40% растворе глюкозы: 50 мл такого раствора разводят предварительно дистиллированной водой для инъекций в 10 раз (до 500 мл) и вводят капельно со скоростью 20—30 капель в минуту | В/в в 100 мл                         | 300 мл                                |
|  | В/в 2—2,5 мг/кг в течение 5—7 мин  | 150 мг                               | 1000 мг                               |
| Дизопирамид  | В/в 2 мг/кг в течение не менее 5 мин   | 150 мг                               | 800 мг                                |
|  | Внутрь 200—300 мг  | 150 мг                               | 1200—<br>1600 мг                      |
| Дигоксин<br>или<br>целанид<br>(изоланид)<br>или<br>дигитоксин<br>или | В/в 0,50 мг (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы   | 0,75 мг                              | Трепетание<br>1—2,5 мг                |
|  | В/в 0,4 мг (2 мл 0,02% раствора в ампуле) в 20 мл 20% раствора глюкозы   | 0,8 мг                               | 0,8—1,6 мг                            |
|  | В/в 0,25 мг (1 ампула) в 20 мл 5% раствора глюкозы   | 0,25 мг                              | 1—2 мг                                |
| дигоксин   | Внутрь (быстрое насыщение) 0,75 мг   | 1 мг                                 | 1,5—4 мг                              |
| Хинидин  | Внутрь по 0,2—0,3 г каждые 2—3 ч   | 0,4 г                                | 1,6—2 г<br>(редко 4 г)                |
| Пропранолол  | В/в 0,5—1 мг (0,5—1 мл 0,1% раствора)  | 1 мг                                 | 10 мг                                 |
|  | Внутрь 20—40 мг 4—6 раз в сутки  | 40 мг                                | 240 мг                                |



| Время наступления эффекта    | Интервал для повторного введения             | Противопоказания   | Примечание  |
|------------------------------|--|--|---|
| » »                          | 20—30 мин под контролем уровня калия в крови | —  | —   |
| » »                          | В/в инфузия капельно поддерживающая          | Тяжелые нарушения атриовентрикулярной проводимости, синоатриальная блокада, дисфункция синусового узла | Эффективен при атриовентрикулярной узловой тахикардии   |
| Несколько минут              | В/в инфузия со скоростью 20—40 мг/ч          | Сердечная недостаточность, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада II—III степени                | Особенно эффективен при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта. Неэффективен при механизме «возвратного возбуждения» внутри атриовентрикулярного узла |
| Через 30 мин                 | 6 ч  |  |   |
| предсердий                   |  |  |   |
| Несколько минут—часов        | 4—8 ч по 0,5 мг                              | Осторожно при остром инфаркте миокарда   | —   |
| То же                        | 2—4 ч по 0,4 мг                              | То же  | —   |
| Через 30 мин—несколько часов | 6—8 ч по 0,25 мг                             | » »  | —   |
| Несколько часов              | 4—6 ч по 0,5 мг                              | —  | При почечной недостаточности дозу уменьшают наполовину  |
| Несколько часов—2 дня        | 2—3 ч по 0,2—0,4 г                           | —  | Назначают после или во время дигитализации, но при отсутствии эффекта не более 2 дней   |
| Несколько минут              | 2—5 мин по 0,5—1 мг                          | —  | —   |
| Несколько часов              | 4—6 ч по 20—40 мг                            | —  | —   |



| Препарат  | Способ, доза и скорость введения   | Максимальная разовая доза | Максимальная суточная доза |
|---|--|---------------------------|----------------------------|
| Верапамил   | В/в 5—10 мг — болюс в течение 15—30 с  | 10 мг (~0,145 мг/кг)      | 30 мг                      |
| Амиодарон   | В/в 300—450 мг в течение 30 с—3 мин; далее поддерживающая инфузия 300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы — в течение 20 мин—2 ч | 450 мг                    | ~750 мг                    |
| Новокаин-амид   | В/м или в/в 0,5—1 г  | 1 г                       | Мерцание<br>3 г            |
| Хинидин   | Внутрь 0,5—1 г   | 1 г                       | 5—6 г                      |
|   | Внутрь по 0,2—0,3 г каждые 2—3 ч   | 0,4 г                     | 2 г (редко 4 г)            |
| Строфантин или  | В/в 0,125—0,25 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида; вливание медленное — в течение 5—6 мин                     | 0,5 мг                    | 1 мг                       |
| целанид или   | В/в 0,4 мг (2 мл 0,02% раствора) в 20 мл 20% раствора глюкозы  | 0,8 мг                    | 0,8—1,6 мг                 |
| дигоксин или  | Внутрь (быстрое насыщение—0,75 мг) (см. с. 228)  | 1 мг                      | 1,5—4 мг                   |
| дигитоксин  | Внутрь 0,4—0,6 мг  | 0,6 мг                    | 1,2—1,6 мг                 |
| Пропранолол   | В/в 0,5—1 мг (0,5—1 мл 0,1% раствора) в течение 1—2 мин или внутрь 20—40 мг 4—6 раз в сутки                                  | 1 мг<br>40 мг             | 10 мг<br>240 мг            |
| Комбинация новокаин-амида с пропранололом и иногда с дигоксином | Способ и дозы — см. выше для каждого препарата   | —                         | —                          |

| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения                                     | Противопоказания                         | Примечание   |
|---------------------------|--|--|--|
| Несколько минут           | 20—30 мин по 5—10 мг, далее поддерживающая инфузия—0,005 мг/(кг·мин) | Предшествующий прием β-адрено-блокаторов | Комбинация с нитроперстянкой или хинидином более эффективна              |
| Несколько минут           | 24 ч по 600—1200 мг/сут  | —  | —  |
| предсердий                |  |  |  |
| Несколько минут           | 3—4 ч по 0,5—1 г   | —  |  |
| Несколько часов           | 2—3 ч по 0,5 г   | —  |  |
| Несколько часов—2 дня     | 2—3 ч по 0,2—0,4 г   | —  | После дигитализации с урежением желудочковых сокращений                  |
| Несколько минут           | 12 ч   | Осторожно при остром инфаркте миокарда   | —  |
| Несколько минут—часов     | 2—4 ч по 0,2—0,4 мг  | То же                                    | —  |
| Несколько часов           | 4—6 ч по 0,5 мг  | —  | При почечной недостаточности дозу уменьшают наполовину                   |
| То же                     | Через 4 ч—0,4 мг, затем через 4—6 ч по 0,2—0,05 мг                   | —  | Можно применять при недостаточности почек, опасно — при поражении печени |
| Несколько минут           | 2—5 мин по 0,5—1 мг  | —  | —  |
| Несколько часов—сутки     | 6—4 ч по 20—40 мг  | —  | —  |
| —                         | —  | —  | —  |



| Препарат  | Способ, доза<br>и скорость введения  | Макси-<br>мальная<br>разовая<br>доза | Макси-<br>мальная<br>суточная<br>доза |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Верапамил   | В/в 5—10 мг—болюс в течение 15—30 с  | 10 мг<br>(~0,145 мг/кг)              | 30 мг                                 |
| Амиодарон   | В/в 300—450 мг в течение 30 с—3 мин; далее поддерживающая инфузия 300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы—в течение 20 мин—2 ч | 450 мг                               | ~750 мг                               |
| Новокаин-амид   | В/м или в/в 0,5—1 г  | 1 г                                  | Мерцание<br>3 г                       |
|   | Внутрь 0,5—1 г   | 1 г                                  | 5—6 г                                 |
| Хинидин   | Внутрь по 0,2—0,3 г каждые 2—3 ч   | 0,4 г                                | 2 г<br>(редко 4 г)                    |
| Строфантин или  | В/в 0,125—0,25 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида; вливание медленное—в течение 5—6 мин                     | 0,5 мг                               | 1 мг                                  |
| целанид или   | В/в 0,4 мг (2 мл 0,02% раствора) в 20 мл 20% раствора глюкозы  | 0,8 мг                               | 0,8—1,6 мг                            |
| дигоксин или  | Внутрь (быстрое насыщение—0,75 мг) (см. с. 228)  | 1 мг                                 | 1,5—4 мг                              |
| дигитоксин  | Внутрь 0,4—0,6 мг  | 0,6 мг                               | 1,2—1,6 мг                            |
| Пропранолол   | В/в 0,5—1 мг (0,5—1 мл 0,1% раствора) в течение 1—2 мин  | 1 мг                                 | 10 мг                                 |
|   | или внутрь 20—40 мг 4—6 раз в сутки  | 40 мг                                | 240 мг                                |
| Комбинация новокаин-амида с пропранололом и иногда с дигоксином | Способ и дозы—см. выше для каждого препарата   | —                                    | —                                     |



| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения                                     | Противопоказания                                | Примечание   |
|---------------------------|--|---|--|
| Несколько минут           | 20—30 мин по 5—10 мг, далее поддерживающая инфузия—0,005 мг/(кг·мин) | Предшествующий прием $\beta$ -адрено-блокаторов | Комбинация с наперстянкой или хинидином более эффективна                 |
| Несколько минут           | 24 ч по 600—1200 мг/сут  | —   | —  |
| <b>предсердий</b>         |  |   |  |
| Несколько минут           | 3—4 ч по 0,5—1 г   | —   | —  |
| Несколько часов           | 2—3 ч по 0,5 г   | —   | —  |
| Несколько часов — 2 дня   | 2—3 ч по 0,2—0,4 г   | —   | После дигитализации с урежением желудочковых сокращений                  |
| Несколько минут           | 12 ч   | Осторожно при остром инфаркте миокарда          | —  |
| Несколько минут — часов   | 2—4 ч по 0,2—0,4 мг  | То же   | —  |
| Несколько часов           | 4—6 ч по 0,5 мг  | —   | При почечной недостаточности дозу уменьшают наполовину                   |
| То же                     | Через 4 ч—0,4 мг, затем через 4—6 ч по 0,2—0,05 мг                   | —   | Можно применять при недостаточности почек, опасно — при поражении печени |
| Несколько минут           | 2—5 мин по 0,5—1 мг  | —   | —  |
| Несколько часов — сутки   | 6—4 ч по 20—40 мг  | —   | —  |
| —                         | —  | —   | —  |



| Препарат   | Способ, доза и скорость введения   | Максимальная разовая доза | Максимальная суточная доза             |
|--|--|---------------------------|--|
| Верапамил  | В/в 5—10 мг — болюс в течение 15—30 с  | 10 мг                     | ~30 мг                                 |
| Аймалин  | В/в медленно в течение 3—5 мин или в/м 50 мг   | 50 мг                     | 100—150 мг                             |
| Амиодарон  | В/в 5 мг/кг в течение 30 с—3 мин   | 450 мг                    | 1200 мг                                |
|  | Внутрь 600 мг/сут в течение 8—15 дней  | 300 мг                    | 800 мг                                 |
| Желудочковая тахикардия,   |  |                           |  |
| Анальгетики, кислород, вазопрессорные средства; при необходимости введение жидкости и электролитов |  | —                         | —                                      |
| Лидокаин, тримексин  | В/в болюс 50—100 мг, далее подробно схему применения см. на с. 114   | 100 мг (иногда 120 мг)    | 3 г при медленной инфузии со скоростью |
| Новокаин-амид  | В/в инфузия 25 мг/мин либо болюсы по 100 мг с интервалом 5 мин   | 1 г                       | 1—3,5 мг/мин<br>3 г                    |
| Аймалин  | В/в или в/м 50 мг (1 ампула). При в/в введении растворяют 1 ампулу в 10 мл 5% раствора глюкозы и вводят медленно в течение 3—5 мин; либо капельная инфузия — 100—150 мг аймалина растворяют в 300 мл 5% раствора глюкозы | 50 мг                     | 150—200 мг                             |
| Пропранолол  | В/в 1 мг (1 мл 0,1% раствора) вводят в течение 1—2 мин   | 150 мг<br>1 мг            | 150 мг<br>5—10 мг                      |

| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения  | Противопоказания   | Примечание  |
|---------------------------|---|--|---|
| Несколько минут           | Через 30 мин по 5—10 мг, далее поддерживающая инфузия 0,005 мг/(кг·мин) | Осторожно при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта из-за опасности развития острой сердечной недостаточности | —   |
| То же                     | 30 мин по 25 мг   | —  | —   |
| « «                       | В/в инфузия поддерживающая 300 мг (20 мин — 2 ч)                        | Синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокада, коллапс, бронхиальная астма, беременность                    | Особенно эффективен при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта                |
| 5—10 дней                 | Через каждые 8 ч по 200 мг  |  |   |
| экстрасистолическая форма |   |  |   |
| —                         | —   | —  | —   |
| Несколько минут           | Инфузия 1—3,5 мг/мин  | —  | —   |
| То же                     | Поддерживающая инфузия 2 мг/(кг·ч)                                      | —  | При сердечной недостаточности и кардиогенном шоке дозу уменьшают наполовину |
| « «                       | Через 10—20 мин в/в 25—50 мг или в/м 50 мг                              | —  | —   |
| « «                       | —   | —  | —   |
| Несколько минут           | 2—5 мин 0,5—1 мг  | —  | —   |



| Препарат   | Способ, доза<br>и скорость введения  | Макси-<br>мальная<br>разовая<br>доза | Макси-<br>мальная<br>суточная<br>доза                                 |
|--|--|--------------------------------------|---|
| Верапамил  | В/в 5—10 мг — болюс в течение 15—30 с  | 10 мг                                | ~30 мг  |
| Аймалин  | В/в медленно в течение 3—5 мин или в/м 50 мг   | 50 мг                                | 100—150 мг  |
| Амиодарон  | В/в 5 мг/кг в течение 30 с — 3 мин   | 450 мг                               | 1200 мг   |
|  | Внутрь 600 мг/сут в течение 8—15 дней  | 300 мг                               | 800 мг  |
|  |  | Желудочковая тахикардия,             |   |
| Анальгетики,<br>кислород,<br>вазопрес-<br>сорные<br>средства;<br>при необ-<br>ходимости<br>введение<br>жидкости<br>и электро-<br>литов |  | —                                    | —   |
| Лидокаин,<br>тримекаин   | В/в болюс 50—100 мг, далее<br>подробно схему применения<br>см. на с. 114   | 100 мг<br>(иногда<br>120 мг)         | 3 г при мед-<br>ленной инфу-<br>зии со ско-<br>ростью<br>1—3,5 мг/мин |
| Новокаин-<br>амид  | В/в инфузия 25 мг/мин либо<br>болюсы по 100 мг с интерва-<br>лом 5 мин   | 1 г                                  | 3 г   |
| Аймалин  | В/в или в/м 50 мг (1 ампу-<br>ла).<br>При в/в введении растворяют<br>1 ампулу в 10 мл 5% раствора<br>глюкозы и вводят медленно в<br>течение 3—5 мин; либо ка-<br>пельная инфузия — 100—<br>150 мг аймалина растворяют в<br>300 мл 5% раствора глюко-<br>зы | 50 мг                                | 150—200 мг  |
| Пропранолол  | В/в 1 мг (1 мл 0,1% раствора)<br>вводят в течение 1—2 мин  | 1 мг                                 | 5—10 мг   |



| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения  | Противопоказания   | Примечание  |
|---------------------------|---|--|---|
| Несколько минут           | Через 30 мин по 5—10 мг, далее поддерживающая инфузия 0,005 мг/(кг·мин) | Осторожно при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта из-за опасности развития острой сердечной недостаточности | —   |
| То же                     | 30 мин по 25 мг   | —  | —   |
| « «                       | В/в инфузия поддерживающая 300 мг (20 мин—2 ч)                          | Синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокада, коллапс, бронхиальная астма, беременность                    | Особенно эффективен при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта                |
| 5—10 дней                 | Через каждые 8 ч по 200 мг  |  |   |
| экстрасистолическая форма |   |  |   |
| —                         | —   | —  | —   |
| Несколько минут           | Инфузия 1—3,5 мг/мин  | —  | —   |
| То же                     | Поддерживающая инфузия 2 мг/(кг·ч)                                      | —  | При сердечной недостаточности и кардиогенном шоке дозу уменьшают наполовину |
| « «                       | Через 10—20 мин в/в 25—50 мг или в/м 50 мг                              | —  | —   |
| « «                       | —   | —  | —   |
| Несколько минут           | 2—5 мин 0,5—1 мг  | —  | —   |



| Препарат                                | Способ, доза<br>и скорость введения  | Продолжение                          |                                       |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
|   |  | Макси-<br>мальная<br>разовая<br>доза | Макси-<br>мальная<br>суточная<br>доза |
| Дифенилгидантоин *                      | В/в 100—200 мг в течение нескольких минут  | 100 мг                               | 300—400 мг                            |
| Апринидин *                             | В/в 25 мг в 25 мл 5% раствора декстрозы в течение 30—60 с. Затем с интервалом от 3—5 мин до нескольких часов—по 25 мг (всего в сутки до 400 мг) или в/в 200 мг в 5% растворе декстрозы в течение 30—60 с; через 1 ч—100 мг, через 4—10 ч—100 мг. Таким образом, всего в первые сутки 400 мг. Далее на 2-й день две дозы по 150 мг через 12 ч, на 3-й день две дозы по 100 мг через 12 ч<br>Внутрь первая доза 200 мг, далее через 1 ч—100 мг, через 4—10 ч—100 мг в течение первого дня, на 2-й день две дозы по 150 мг с интервалом в 12 ч, на 3-й день и далее две дозы по 100 мг через 12 ч | 200 мг                               | 400 мг                                |
| Атропин<br>Лидокаин<br>или<br>тримексин | В/в 0,5—1 мг<br>В/в—см. схему на с. 114  | 200 мг                               | 400 мг                                |
|   |  | Желудочковая тахикардия,             |                                       |

Этиологические факторы: органические поражения миокарда при ревматических митральных пороках (чаще митральный стеноз); ИБС; «гипертоническое сердце», тиреотоксикоз, ревмокардит, различные другие миокардиты, в том числе инфекционные, идиопатические; интоксикация хинидином, наперстянкой; синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта; легочная эмболия; перикардиты; операции и травмы грудной клетки. В редких случаях трепетание предсердий возникает из-за других причин и у здоровых.

Клинические симптомы: 1) внезапное начало; 2) тахикардия с частотой сокращения предсердий более 220 в минуту, а желудочков—120—180 (редко до 250) в минуту при а-в проводимости 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 и даже 5:1 (возможны постепенные или быстрые переходы); 3) ЭКГ-признаки: пилообразные волны трепетания (F) (восходящее колено крутое, а нисходящее—

| Время<br>вступления<br>эффекта | Интервал для<br>повторного<br>введения                                | Продолжение  |  |
|--------------------------------|---|--|--|
|                                |   | Противопоказания                                     | Примечание   |
| Несколько<br>минут             | 5—10 мин по<br>100 мг   | —  | Особенно эффективен при интоксикации препаратами наперстянки |
| То же                          | 3—5 мин по 25 мг;<br>далее поддержи-<br>вающая инфу-<br>зия см. схему | —  |  |
| Несколько<br>часов             | 1—12 ч  | Может вызвать холестатическую желтуху, агранулоцитоз | Эффективен при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта              |
| идиовентрикулярная форма       |   |  |  |

пологое) расположены через равные интервалы близко друг к другу, с частотой 230—350 в минуту, одинаковой высоты, ширины и формы; отсутствие изоэлектрической линии и наличие непрерывной волнообразной кривой; частичная а-в блокада разной степени; нормальные комплексы QRS (иногда бывают случаи с уширением и деформацией при функциональной или постоянной блокаде ножек предсердно-желудочкового пучка или синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта); интервалы ST и волны T деформированы из-за наложения волны F. Интервалы RR могут несколько отличаться по длине даже при постоянной атриовентрикулярной блокаде; 4) головокружение и синкопе при пароксизмах; 5) признаки сердечной недостаточности и кардиогенного шока при пароксизмах.

Купирование пароксизмов (табл. 8): 1) сердечные гликозиды—дигоксин, изоланид, реже дигитоксин в/в либо



| Препарат                                | Способ, доза<br>и скорость введения  | Макси-<br>мальная<br>разовая<br>доза | Макси-<br>мальная<br>суточная<br>доза |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Дифенилгидантоин *                      | В/в 100—200 мг в течение нескольких минут  | 100 мг                               | 300—400 мг                            |
| Апринидин *                             | В/в 25 мг в 25 мл 5% раствора декстрозы в течение 30—60 с. Затем с интервалом от 3—5 мин до нескольких часов—по 25 мг (всего в сутки до 400 мг) или в/в 200 мг в 5% растворе декстрозы в течение 30—60 с; через 1 ч—100 мг, через 4—10 ч—100 мг. Таким образом, всего в первые сутки 400 мг. Далее на 2-й день две дозы по 150 мг через 12 ч, на 3-й день две дозы по 100 мг через 12 ч<br>Внутрь первая доза 200 мг, далее через 1 ч—100 мг, через 4—10 ч—100 мг в течение первого дня, на 2-й день две дозы по 150 мг с интервалом в 12 ч, на 3-й день и далее две дозы по 100 мг через 12 ч | 200 мг                               | 400 мг                                |
| Атропин<br>Лидокаин<br>или<br>тримекаин | В/в 0,5—1 мг<br>В/в—см. схему на с. 114  | Желудочковая тахикардия,             |                                       |

Этиологические факторы: органические поражения миокарда при ревматических митральных пороках (чаще митральный стеноз); ИБС; «гипертоническое сердце», тиреотоксикоз, ревмокардит, различные другие миокардиты, в том числе инфекционные, идиопатические; интоксикация хинидином, наперстянкой; синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта; легочная эмболия; перикардиты; операции и травмы грудной клетки. В редких случаях трепетание предсердий возникает из-за других причин и у здоровых.

Клинические симптомы: 1) внезапное начало; 2) тахикардия с частотой сокращения предсердий более 220 в минуту, а желудочков—120—180 (редко до 250) в минуту при а-в проводимости 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 и даже 5:1 (возможны постепенные или быстрые переходы); 3) ЭКГ-признаки: пилообразные волны трепетания (F) (восходящее колено крутое, а нисходящее—



| Время наступления эффекта | Интервал для повторного введения                            | Противопоказания                                     | Примечание   |
|---------------------------|---|--|--|
| Несколько минут           | 5—10 мин по 100 мг  | —  | Особенно эффективен при интоксикации препаратами наперстянки |
| То же                     | 3—5 мин по 25 мг;<br>далее поддерживающая инфузия см. схему | —  |  |
| Несколько часов           | 1—12 ч  | Может вызвать холестатическую желтуху, агранулоцитоз | Эффективен при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта          |
| идиовентрикулярная форма  |   |  |  |

пологое) расположены через равные интервалы близко друг к другу, с частотой 230—350 в минуту, одинаковой высоты, ширины и формы; отсутствие изоэлектрической линии и наличие непрерывной волнообразной кривой; частичная а-в блокада разной степени; нормальные комплексы QRS (иногда бывают случаи с уширением и деформацией при функциональной или постоянной блокаде ножек предсердно-желудочкового пучка или синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта); интервалы ST и волны T деформированы из-за наложения волны F. Интервалы RR могут несколько отличаться по длине даже при постоянной атриовентрикулярной блокаде; 4) головокружение и синкопе при пароксизмах; 5) признаки сердечной недостаточности и кардиогенного шока при пароксизмах.

Купирование пароксизмов (табл. 8): 1) сердечные гликозиды — дигоксин, изоланид, реже дигитоксин в/в либо



быстрая дигитализация внутрь<sup>1</sup>; 2) электроимпульсная терапия; 3) хинидин предпочтительно на фоне дигитализации; 4)  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол) на фоне дигитализации; 5) верапамил в комбинации с дигитализацией или хинидином; 6) амиодарон.

Профилактика пароксизмов. Дигитализация, особенно в сочетании с хинидином в дозе 0,6—1,2 г/сут.

**МЕРЦАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ.** Встречаются достаточно часто, особенно в среднем и пожилом возрасте.

Электрофизиологические механизмы: 1) рассеянные местные нарушения проводимости с образованием «возвратного возбуждения», с возникновением кругового движения волны возбуждения, сочетаются со значительным укорочением рефрактерного периода; 2) повышенный автоматизм клеток проводящей системы с образованием одного или нескольких эктопических очагов, имеющих высокочастотную импульсную активность, что приводит к быстрым хаотичным некоординированным сокращениям волокон отдельных участков миокарда предсердий; часто имеет место сочетание обоих механизмов (1 и 2). Аритмия желудочков возникает, с одной стороны, из-за неравномерности (по силе и времени) эктопических предсердных импульсов, с другой—из-за непрерывно изменяющейся частичной функциональной атриовентрикулярной блокады.

Этиологические факторы те же, что при трепетании предсердий.

Клинические симптомы: 1) полная аритмия—неправильность сердечного ритма, неодинаковая сила тонов сердца, неправильный неодинакового направления пульс; 2) ЭКГ-признаки: отсутствие волны *P*; изоэлектрическая линия представляет собой волнообразную кривую, составленную из волн мерцания (*F*) разной высоты и ширины с частотой в среднем 350—600 в 1 мин. Иногда волны определяются только в отведениях *V*<sub>1,2</sub> либо *aVF* и очень редко отсутствуют; желудочковые комплексы расположены с разными интервалами *RR* с частотой >90—200 в 1 мин при тахисистолической форме, 60—100 в 1 мин—при нормосистолической форме и реже 60 в 1 мин—при брадисистолической форме. Часто сегмент *ST* и волна *T* деформированы вследствие наложения волн *F*; может иметь место снижение сегмента *ST* и отрицательная волна *T* из-за ишемии миокарда, вызванной тахикардией. Возможны сочетания мерцательной аритмии с желудочковой экстрасистолью, с полной атриовентрикулярной блокадой (синдром Фредерика—интервалы *RR* одинаковые и частота сердечных сокращений редкая, а на изолинии волны мерцания *F*), переходные формы «мерцание—трепетание», 3) пароксизмальная либо постоянная аритмия.

Купирование пароксизмов (см. табл. 8). Антиаритмические препараты не требуются при пароксизмах с нормальной частотой сокращений желудочков и отсутствии субъективных ощущений, при склонности к спонтанному купированию. При упорном характере, выраженных гемодинамических расстрой-

<sup>1</sup> См. с. 228.



ствах, субъективных ощущениях эффект препаратов тем выше, чем короче предшествующий период пароксизма: 1) новокаинамид (прокаинамид) в/м или внутрь; 2) хинидин внутрь на фоне дигитализации; 3) сердечные гликозиды в/в или внутрь: например, при пароксизме мерцательной аритмии во время острого инфаркта миокарда строфантин в/в—0,125—0,25 мг на 20 мл изотонического раствора натрия хлорида; при отсутствии эффекта повторно через 40—60 мин вводят половину дозы, а еще через 1 ч—снова половину; далее поддерживающая терапия; 4)  $\beta$ -блокаторы (лучше всего пропранолол) в/в или внутрь; 5) комбинация новокаинамида с  $\beta$ -адреноблокатором (лучше пропранололом), иногда с дигоксином; 6) верапамил (изоптин) в/в, за исключением случаев с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта (опасность фибрилляции желудочков из-за укорочения рефрактерных периодов аномальных путей); 7) аймалин в/в или в/м; 8) амиодарон главным образом при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) при затянувшемся пароксизме и толерантности к медикаментозной терапии либо в urgentных случаях в связи с развитием острой сердечной и легочной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения и т. п. Предварительно за 1—2 дня должно быть прекращено лечение сердечными гликозидами. При невозможности выждать этот срок проводят ЭИТ под прикрытием  $\beta$ -адреноблокаторов, дифенилгидатоина, лидокаина, снижающих опасность возникновения желудочковых аритмий.

Профилактика пароксизмов: 1) новокаинамид внутрь; 2) хинидин внутрь; 3)  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол) внутрь; 4) комбинация хинидина с дигоксином; 5) дифенилгидантоин; 6) аллапинин 7) радиоактивный йод ( $^{131}\text{I}$ ) 30 мКи—распределяют на шесть приемов в течение недели; 8) временная или продолжительная электростимуляция правого желудочка или правого предсердия при неэффективности медикаментозной терапии и при очень частых пароксизмах.

Постоянная форма мерцательной аритмии. С целью контроля за частотой сокращений желудочков и лечения сердечной недостаточности применяют: 1) сердечные гликозиды, салуретики на фоне ограничения физических нагрузок, жидкости и поваренной соли, диеты, богатой калием, при тахикардии; 2) сердечные гликозиды с  $\beta$ -адреноблокаторами; 3)  $^{131}\text{I}$  при неэффективности других препаратов; 4) электроимпульсное лечение при неэффективности медикаментозного лечения; 5) антикоагулянты в случаях тромбоэмболических осложнений или опасности в связи с нарушением свертывающей и антисвертывающей систем крови.

Восстановление синусового ритма при постоянной форме мерцательной аритмии зависит: а) от этиологии заболевания: лучше при атеросклеротическом кардиосклерозе (ИБС), хуже—при стенозе митрального клапана; б) от продолжительности аритмии: лучше эффект, если продолжительность до 6 мес, чем если 1 год и более. Величина диаметра левого желудочка не всегда влияет на эффект лечения. Назначают новокаинамид в/в 15—20 мг/мин до восстановления синусового ритма (максимальная доза 1000 мг) либо хинидин. Можно прибегнуть к электроимпульсной терапии.



**СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ.** Электрофизиологические механизмы: внеочередные импульсы возбуждения из синусового узла, очага возбуждения в миокарде предсердий, из атриовентрикулярного узла с распространением импульса вверх к предсердиям и вниз к желудочкам.

Этиологические факторы: 1) невроз; 2) никотин, кофе, чай, алкоголь; 3) рефлекторные раздражения из брюшной полости, грудной клетки; шейный спондилоартроз (остеохондроз); 4) ИБС; 5) миокардиты; 6) клапанные пороки сердца; 7) интоксикация препаратами наперстянки и другими лекарственными средствами, профессиональными ядами; 8) очаговые инфекции; 9) эндокринные расстройства.

Клинические симптомы: ощущение сердцебиений, перебоев (не всегда) и соответствующие ЭКГ-признаки.

Медикаментозное лечение: 2) верапамил (изоптин) внутрь; 2)  $\beta$ -адреноблокаторы внутрь; 3) новокаинамид; 4) резерпин по 0,25 мг в день (особенно при тахикардии); 5) аймалин; 6) эфедрин по 0,025 г 1—3 раза в день (только в случаях брадикардии); однако противопоказан при АГ, ИБС, гипертиреозе; не назначать в конце дня из-за нарушения сна; 7) дифенилгидантин по 0,1 г 3—4 раза в день при сочетании с нарушением атриовентрикулярной проводимости; 8) хлорохин (делагил) по 0,25 г 2—3 раза в день с последующим уменьшением до 0,25 г 1 раз в день (при миокардите); 9) сердечные гликозиды при сердечной недостаточности; 10) этмозин внутрь; 11) амиодарон.

**ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ.** Электрофизиологические механизмы неясны. Возможно, эктопический очаг расположен в проводящей системе желудочков. Не исключен и механизм «возвратного возбуждения».

Этиологические факторы. См. *предсердные extrasystoles*. Нередко можно выделить желудочковую extrasystole покоя, которая проходит или становится реже при физической нагрузке. По-видимому, это чаще всего функциональные и прогностические более благоприятные варианты.

Клинические симптомы: 1) ощущение перебоев (не всегда); 2) ЭКГ-признаки: интервал  $RR'$  (предшествующий) укорочен, комплекс  $QRS$  уширен (более 0,10 с), деформирован (зазубрен или расщеплен), сегмент  $ST$  и волна  $T$  расположены дискордантно в отношении комплекса  $QRS'$ , отсутствует extrasystolic wave  $P'$ , имеется полная компенсаторная пауза; точный топический диагноз желудочковых extrasystoles иногда невозможно поставить по стандартным и униполярным отведениям от конечностей, так как картина желудочковых extrasystoles в них зависит от электрической позиции сердца. Грудные отведения дают гораздо более точное представление. Если основные зубцы комплекса  $QRS$  положительны в правых грудных отведениях  $V_{1,2}$  и отрицательны в левых грудных отведениях  $V_{5,6}$ , то эктопический очаг находится в левом желудочке; если взаимоотношение зубцов обратное в тех же отведениях, то эктопический очаг находится в правом желудочке. При эктопическом очаге в области верхушки сердца во всех стандартных и грудных отведениях преобладают расширенные зубцы  $S$ , а при extrasystoles из высокорасположенных частей желудочков преобладают высокие широкие и деформированные зубцы  $R$ .



Выделяют интерполированные (вставочные) экстрасистолы, когда  $RR'$  (предшествующий) и  $R'R$  (последующий) в сумме равны нормальному  $RR$ ; компенсаторная пауза отсутствует. Возможны аллоритмии — чередование в определенной последовательности сокращений с экстрасистолами: через каждое одно синусовое — бигеминия, через каждые два синусовых — тригеминия, через каждые три синусовых сокращения — квадригеминия. Возможны групповые (залповые) экстрасистолы — после синусового сокращения две (парные или более) экстрасистолы. Выделяют также ранние экстрасистолы, при которых отношение  $QR'/QT=0,60-0,85$ . Как правило, интервалы между экстрасистолой и предшествующим синусовым сокращением ( $RR'$ ) не изменяются, но при органических поражениях миокарда возможны изменяющиеся интервалы  $RR'$ . Политопные экстрасистолы возникают из разных отделов миокарда.

Медикаментозное лечение: при редких, особенно исчезающих при физической нагрузке, желудочковых экстрасистолах антиаритмические препараты обычно не назначают, а применяют седативные средства, транквилизаторы и т. п. При частой политопной и ранней желудочковой экстрасистолии: лидокаин, тримеканин в/в, иногда в/м — при остром инфаркте миокарда; новокаиномид (прокаиномид);  $\beta$ -адреноблокаторы; хинидин; аймалин внутрь; мекситил внутрь; этмозин внутрь; апринидин внутрь 100 мг в день; дифенилгидантоин — при дигиталисной интоксикации; комбинация антиаритмических средств; бретилия тозилат; амиодарон; этаизин; аллапинин\*.

**ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ.** Электрофизиологические механизмы сходны с механизмами желудочковых экстрасистол. В большинстве случаев имеют место «возврат возбуждения» и повышенная спонтанная диастолическая деполяризация (фаза 4 трансмембранного потенциала) в группе клеток волокон Пуркинье или в другом месте проводящей системы желудочков. Редко в основе лежит механизм парасистолии и патологических очагов автоматизма.

Этиологические факторы: 1) чаще всего тяжелые заболевания миокарда: ИБС, включая острый инфаркт миокарда, «гипертоническое сердце», миокардиты (острый и хронический), миокардиопатии, ревматические клапанные пороки сердца, тяжелая сердечная недостаточность или шок различной этиологии; 2) интоксикация препаратами наперстянки, хинидином, новокаиномидом, адреналином и другими катехоламинами, изопреналином, хлороформом, циклопропаном и т. д.; 3) гиперкалиемия; 4) катетеризации и операции на сердце, ангиокардиография, бронхоскопия, эндоскопия, пункция перикарда; 5) редко возникает у молодых здоровых людей, протекает у них доброкачественно; 6) имеют значение также психическое или физическое перенапряжение, перенесенный ранее миокардит, синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта, гипертиреозидизм, гипоксемия, нарушение кислотно-щелочного равновесия.

Клинические симптомы: 1) учащение сердцебиений до 100—220 (250) в 1 мин, не зависящее от физического напряжения и раздражения блуждающего нерва, с правильным ритмом, хотя в начале и в конце пароксизма может быть нерегулярность



сокращений; 2) интермиттирующее усиление I тона; 3) ЭКГ-признаки: следующие друг за другом желудочковые экстрасистолы при частоте сердечных сокращений от 100 до 250 в 1 мин. Интервалы RR значительно укорочены и разница между ними может составлять от 0,02 до 0,03 с. Комплексы QRS деформированы, уширены. Характерны три основных признака: а) атриовентрикулярная диссоциация (волны P независимы от комплексов QRS и имеют меньшую частоту, а также одинаковые интервалы); б) появление комплексов с так называемым желудочковым захватом, когда единичные предсердные импульсы все же достигают атриовентрикулярного узла в нерепроductive период и доходят до желудочков, вызывая одиночные неэктопические сокращения; в) комбинированные сокращения желудочков, когда такое неэктопическое сокращение совпадает с возникновением следующего эктопического желудочкового импульса; тогда имеется предшествующая волна P, а начальная часть комплекса QRS не деформирована, хотя средняя и конечная части значительно деформированы. Встречаются пароксизмальная, непароксизмальная (особенно при интоксикации препаратами наперстянки и при остром инфаркте миокарда) и повторяющаяся (короткие приступы тахикардии чередуются с нормальными синусовыми сокращениями) формы желудочковой тахикардии. По электрофизиологическому механизму различают три вида желудочковой тахикардии: а) экстрасистическая — обычно пароксизмальная; перед пароксизмом или после него частые желудочковые экстрасистолы, пароксизм заканчивается компенсаторной паузой; б) парасистическая (редкая, по механизму парасистолы) — частые пароксизмы с частотой желудочковых сокращений менее 150 в 1 мин, первое сокращение каждого пароксизма находится на различном расстоянии от предшествующего синусового сокращения; интервал между отдельными пароксизмами представляет собой кратное число интервалу RR во время пароксизма; в) идиовентрикулярная (при подавленной и замедленной функции синусового узла и/или повышенном автоматизме желудочков) — цепочки (циклы) от 5 до 20 желудочковых экстрасистол с частотой 55—110 в 1 мин (чаще 60—90 в 1 мин). Интервал между предшествующим синусовым сокращением и первой экстрасистолой цикла большой, а первая и последняя экстрасистолы комбинированные.

**Купирование желудочковой тахикардии** (см. табл. 8). А: 1) анальгетики, кислород, вазопрессорные средства, жидкости и электролиты — при необходимости; 2) лидокаин, тримекаин; 3) электроимпульсная терапия — 100 или 200 Вт/с; 4) при отсутствии эффекта: а) новокаиномид; б) аймалин; в)  $\beta$ -адреноблокаторы; г) дифенилгидантоин (особенно при интоксикации препаратами наперстянки); д) апринодин. Б: при идиовентрикулярной форме в/в атропин 0,5—1 мг и лидокаин. Обычно при этой форме не применяют электроимпульсное лечение, а антиаритмические средства назначают в небольших дозах.

**Предупреждение желудочковой тахикардии между приступами:** 1) лидокаин, особенно при остром инфаркте миокарда; 2) новокаиномид внутрь; 3) хинидин внутрь, лучше всего на фоне наперстянки (если желудочковая тахикар-



дия не вызвана интоксикацией ими); 4) коррекция дефицита калия (при необходимости); 5)  $\beta$ -адреноблокаторы; 6) дифенилгидантоин, особенно при дигиталисной интоксикации; 7) бретилия тозилат при рефрактерности к другим препаратам; 8) апринидин внутрь по 100—200—400 мг в день; 9) амиодарон; 10) комбинации: лидокаин с новокаином, новокаином с хинидином, хинидин и  $\beta$ -адреноблокаторы, новокаином (или хинидин) с дифенилгидантоином; 11) при неэффективности медикаментозной терапии искусственный водитель ритма (электрическая стимуляция правого желудочка).

**НАРУШЕНИЕ ПРОВОДИМОСТИ. Синусовая блокада.** Возникает особенно часто при остром заднем инфаркте миокарда, при интоксикации препаратами наперстянки, хинидином,  $\beta$ -адреноблокаторами. Различают неполную (I и II степени) и полную (III степень) блокады.

Медикаментозное лечение: а) лечение основного заболевания и устранение других причинных факторов; б) изопреналин в/в капельно; в) атропин—0,1% раствор по 0,5—1 мл п/к либо в/в; г) в тяжелых случаях электрическая стимуляция предсердий (при неэффективности лекарств).

Внутрипредсердная блокада возникает чаще всего при перерастяжении и дистрофии миокарда вследствие различных приобретенных и врожденных пороков сердца, ИБС, при интоксикации препаратами наперстянки и т. д. Терапия заключается в лечении основного заболевания и устранении других причинных факторов.

**Атриовентрикулярная блокада.** Электрофизиологические механизмы: нарушение проводимости импульсов из предсердий в желудочки из-за патологически удлиненного рефрактерного периода предсердий, атриовентрикулярного узла, предсердно-желудочкового пучка и его ножек.

Этиологические факторы: ИБС, в том числе острый инфаркт миокарда, ревмокардит, интоксикация препаратами наперстянки, хинидином, новокаином, аймалином, гиперкалиемия, миокардиты и миокардиопатии разной этиологии, в том числе при инфекционных заболеваниях, врожденные пороки, идиопатическая хроническая дегенерация атриовентрикулярной проводящей системы, а также вегетативная дистония.

Клинические симптомы: атриовентрикулярная блокада с соответствующими признаками на ЭКГ может быть неполной I степени, II степени (или тип I Самойлова—Венкебаха; тип I Мобитца, а также тип II Мобитца с постоянным интервалом PR); полная (III степени).

Медикаментозное лечение: неполная блокада I степени не требует лечения; II степени, особенно при типе II Мобитца с постоянным интервалом PR: 0,1% раствор атропина по 0,5—1 мл в/в через каждые 4—6 ч или п/к (суточная доза 3—4 мл), иногда внутрь. Например, при инфарктах диафрагмальной локализации, осложнившихся неполной блокадой II степени, иногда дают эффект в/в введение 0,75—1 мл 0,1% раствора атропина; изопреналин (изадрин, изопротеренол, новодрин, эуспирин, изупрел) в/в капельно по 1—2 мг в 500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью инфузии 10—20 капель в 1 мин; орципреналина сульфат (алупент) в/в 5—10 мг (10—20 мл 0,05% раствора) в 500 мл



5% раствора глюкозы со скоростью 10—20 капель в 1 мин либо алупент в таблетках по 20 мг 4—8 раз в сутки; эфедрин гидрохлорид внутрь по 30—50 мг через 2—6 ч в легких случаях; контроль за частотой желудочковых сокращений—до 50—60 в 1 мин; кортикостероиды вместе с салуретиками (при миокардитах), в частности преднизолон по 60—120 мг в/в при остро возникшей блокаде, либо 60—80 мг внутрь при хронической блокаде (применение анаболических стероидов, инозина, кокарбоксилазы, гипотиазида не имеет самостоятельного значения); имплантация электрокардиостимулятора при остром инфаркте миокарда.

**Полная блокада:** бессимптомная врожденная или приобретенная в молодом возрасте не требует лечения; при нарушении мозгового кровообращения, сердечной недостаточности электроимпульсная терапия—постоянная электрокардиостимуляция; симпатомиметические средства (сначала проба с в/в введением в стационаре, затем амбулаторно внутрь); при невозможности провести постоянную электрокардиостимуляцию препараты: изопреналин, орципреналин (алупент)—суточная доза алупента 80—120 мг; эфедрин по 30—50 мг через каждые 4—6 ч, особенно в сочетании с атропином (не следует назначать эфедрин при АГ, ИБС и гипертиреозе). Однако лекарственная терапия малоэффективна. При полной атриовентрикулярной блокаде абсолютно противопоказаны хинидин, новокаиномид, лидокаин, аймалин, β-адреноблокаторы, препараты калия; при синдроме Адамса—Стокса—Морганьи энергичные поколачивания по передней поверхности грудной клетки, искусственное дыхание и наружный массаж сердца, электроимпульсное лечение, адреналин 0,1% 0,5 мл или орципреналин (алупент) 1—5 мг в/в либо внутрисердечно, наложение электрокардиостимулятора.

**Синдром брадикардии (СБТ) (или синдром слабости синусового узла).** Электрофизиологические механизмы. Синдром СБТ характеризуется нарушением электрофизиологических свойств синусового узла и предсердий. В синусовом узле угнетается образование и/или проведение импульсов. У больных с СБТ имеется, по-видимому, и угнетение водителя ритма II порядка (клеток предсердно-желудочкового соединения проводящей системы).

**Этиологические факторы.** Дегенеративные изменения в синусовопредсердной области вследствие ИБС, АГ, кардиомиопатии, гемохроматоза, метастазов опухолей, коллагенозов, операции на сердце.

**Клинические симптомы.** Периодически возникает брадикардия (из-за блокады проведения импульса в синопредсердной области) и тахикардия (синусово-предсердная) либо мерцательная аритмия, трепетание предсердий. Ишемия мозга в результате резкой брадикардии приводит к головокружениям, пошатыванию при ходьбе, обморокам, даже к приступам Адамса—Стокса—Морганьи. На ЭКГ во время пароксизма тахикардии и во время его купирования выявляется продолжительная остановка синусового узла; на ЭКГ в покое—синусовая брадикардия, синопредсердная блокада (особенно при ЭКГ-мониторировании). Диагностика СБТ особенно убедительна при электрофизиологическом исследовании в условиях регистрации



эндокардиальной электрокардиограммы и частой электростимуляции правого предсердия и т. д.

Лекарственная диагностическая проба: а) атропиновая: в/в 1—2 мг атропина под контролем ЭКГ — частота ритма при СБТ не превышает 90 в 1 мин (иногда проба ложноотрицательная при частоте синусового ритма 100 в 1 мин); б) изопротереноловая (изадриноловая): в/в 1—2 мг изопротеренола в 500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 15 капель в 1 мин, далее при хорошей переносимости скорость вливания увеличивают при отсутствии учащения ритма. Возникновение аритмии или болевых ощущений является показанием к немедленному прекращению инфузии. При СБТ частота синусового ритма не выше 90 в 1 мин.

Лечение. Антиаритмические средства могут усилить проявление синусово-предсердной блокады и увеличить угнетение функции нижележащих водителей ритма. Атропин и симпатомиметики неэффективны. При обмороках показана имплантация временного или постоянного водителя искусственного ритма.

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта. Электрофизиологические механизмы: 1) функциональные и/или анатомические нарушения в атриовентрикулярном узле с развитием продольной диссоциации атриовентрикулярной системы; 2) синусовые импульсы поступают в желудочки одновременно по двум различным путям — дополнительному пучку проводящей системы (короткий путь) и по нормальному атриовентрикулярному пути. В результате возникает преждевременная активность части желудочков — синдром преждевременного возбуждения.

Этиологические факторы. Врожденная аномалия и приобретенный синдром при инфаркте миокарда, кардиосклерозе, тиреотоксикозе, ревмокардите, интоксикации препаратами наперстянки.

Клинические симптомы. Приступы наджелудочковой пароксизмальной тахикардии (в основном ортодромная, редко антидромная форма), редко мерцание и трепетание предсердий, очень редко пароксизмы желудочковой тахикардии. ЭКГ-признаки (основные): укороченный интервал *PR* (менее 0,12 с при нормальных волнах *P*), отсутствие интервала между окончанием волны *P* и началом комплекса *QRS*, уширение комплекса *QRS* до 0,11 с и более, патологическая начальная часть комплекса *QRS* с  $\Delta$ -волной и нормальная нисходящая часть; изменения интервала *ST* вторичные.

Купирование пароксизмов. А. Суправентрикулярная тахикардия: 1) амиодарон в/в; 2)  $\beta$ -адреноблокаторы в/в; 3) новокаинамид (в основном ортодромная, редко антидромная форма) в/в; 4) при неэффективности лекарственной терапии — электроимпульсное лечение. Б. Мерцательная аритмия: 1) новокаинамид; 2) хинидин; 3) электроимпульсное лечение при отсутствии эффекта от лекарств. Опасно применение сердечных гликозидов и верапамила из-за возможности развития фибрилляции желудочков вследствие укорочения рефрактерного периода аномальных путей. В. Желудочковая тахикардия: 1) лидокаин в/в; 2) новокаинамид в/в.

Профилактика тахикардии (при показаниях): 1) амиодарон; 2)  $\beta$ -адреноблокаторы; 3) хинидин, новокаинамид; 4) при



отсутствии эффекта возможен хирургический способ лечения — перерезка дополнительного пучка (при тяжелом клиническом течении).

**ПАРАСИСТОЛИЯ.** Представляет собой ненормальные по времени эктопические сокращения, при которых в отличие от экстрасистол отсутствует фиксированное расстояние от предшествующих нормальных сокращений.

**Электрофизиологические механизмы.** Возникает вследствие существования независимых друг от друга автономных очагов образования импульсов — синусового узла и эктопического, расположенного обычно в желудочках. При этом выявляются блокады на входе и выходе. Блокада на входе препятствует синусовым импульсам достигнуть эктопический парасистолический очаг и подавить его активность. Блокада на выходе не позволяет автономным импульсам выйти за пределы эктопического очага и вызвать внеочередные сокращения сердца. Только во внерефрактерный период после очередного синусового сокращения автоматический импульс из парасистолического очага проводится в окружающий миокард. В эктопическом очаге имеет место повышение автоматизма в клетках проводящей системы.

**Этиологические факторы.** Органические поражения сердца: при ИБС (в том числе инфаркт миокарда), гипертонической болезни, редко ревматических клапанных пороках сердца, инфекционных эндокардитах, хроническом легочном сердце, врожденных пороках сердца, при сердечной недостаточности. Парасистолы никогда не бывают при дигиталисной интоксикации.

**Клинические симптомы.** Субъективно ощущение перебоев в сердцебиениях. ЭКГ-признаки: а) переменные предпарасистолические интервалы; б) интервалы между отдельными парасистолами находятся в определенной математической зависимости: самые короткие интервалы почти равные (разница на 0,13 с), а более длинные кратны самому короткому интервалу; в) частое появление комбинированных сокращений желудочка — деформированного парасистолического и синусового: тогда волна Р находится перед комплексом QRS.

**Медикаментозное лечение:** 1) лечение основного заболевания; 2) лидокаин; 3)  $\beta$ -адреноблокаторы; 4) новокаинамид; 5) хинидин; 6) дифенилтидантоин.

**ВНЕЗАПНАЯ ОСТАНОВКА СЕРДЦА.** Может возникнуть вследствие фибрилляции, трепетания и мерцания желудочков (редко желудочковой тахикардии); асистолии желудочков; электромеханической диссоциации (редко). В последнем случае на ЭКГ отмечается медленный идиовентрикулярный ритм, аритмия, но сердце не реагирует на электрические импульсы мышечными сокращениями.

**Лечение при остановке сердца:** обеспечение свободного прохождения воздуха в дыхательных путях, искусственное дыхание, наружный массаж сердца, электрическая дефибрилляция, под ЭКГ-контролем возможны и повторные дефибрилляции, электростимуляция сердца при асистолии.

**Медикаментозное лечение (предпочтительно в/в).** При желудочковой асистолии: а) адреналин 0,5 мг в/в или внутрисер-



дечно; б) орципреналин (алупент) 0,5 мг в/в; в) кальция хлорид 5 мл 10% раствора или кальция глюконат 10 мл 10% раствора в/в — является терапией отчаяния. После в/в болюса 5 мл 10% раствора кальция хлорида (КХ) в сыворотке крови создается опасная концентрация кальция, при которой усиливается ишемия миокарда (основная причина внезапной остановки сердца); увеличивается частота желудочковых эктопических сокращений, особенно при приеме сердечных гликозидов. Ожидаемый эффект — не чаще чем в 3% случаев остановки сердца или электромеханической диссоциации сердца.

КХ неэффективен при идиовентрикулярных ритмах (лучше прибегать к стероидным препаратам). Порог фибрилляции желудочков повышают, по-видимому, антагонисты кальция и бретилия тозилат; г) атропин 0,5—1 мг в/в; д) изопреналин 3—5 мг в 500 мл 5% раствора глюкозы в/в со скоростью 1—4 мкг/мин. При электромеханической диссоциации: а) адреналин или орципреналин (алупент), кальция хлорид, изопреналин. При крупноволнистом мерцании желудочков: а) лидокаин в/в; б) адреналин 0,1—0,5 мг в/в или внутрисердечно (1 мл 0,1% раствора адреналина растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида); в) орципреналин (алупент) — 0,5 мг в/в или внутрисердечно; г) бретилия тозилат 500 мг в/в; далее после каждой электрической дефибрилляции по 500 мг (максимально в течение суток 2500 мг).

При мелковолнистом мерцании желудочков: а) кальция хлорид 5 мл 10% раствора или кальция глюконат 10 мл 10% раствора в/в или внутрисердечно — терапия отчаяния (см. выше); б) адреналин или орципреналин (алупент): переводят мелковолнистое мерцание желудочков в крупноволнистое, после чего дефибрилляция может быть более успешной.

Для борьбы с метаболическим ацидозом — введение бикарбоната натрия: в/в 150—200 мл 5% раствора, можно также вводить соединение трисамин (Trisbuffer) около 500 мл/ч (при массе тела 60 кг) по 120 капель в 1 мин (максимальная суточная доза 1,5 г/кг); иногда внутрисердечно 50—75 мл 7,5% раствора при средней массе больного ~70 кг.

Лечение после восстановления сердечной деятельности в условиях непрерывного ЭКГ- и гемодинамического контроля: 1) лидокаин в/в для предупреждения трепетания и мерцания желудочков; 2) новокаинамид; 3) дифенилтидантоин; 4)  $\beta$ -адреноблокаторы; 5) хинидин; 6) при неэффективности антиаритмических средств и рецидивах трепетания или мерцания желудочков — электрокардиостимуляция; 7) при развитии артериальной гипотонии после восстановления сердечной деятельности — вазопрессорные средства: норадреналин 2—4 мл 0,2% раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы в/в со скоростью 20—40 капель в 1 мин.

Предупреждение повторных желудочковых тахикардий (ЖТ) и фибрилляций желудочков (ФЖ) с внезапной остановкой сердца — амнодарон (кордарон): а) по 800 мг/день (по 400 мг через 12 ч) в течение 4—8 нед; далее постепенно уменьшить дозу до 200—600 мг/день; либо б) начинать с 1600 мг в день в первые 2 нед, далее дозу снизить до 800 мг в день. Ожидаемый антиаритмический эффект не ранее 7



дня; в) при отсутствии эффекта комбинировать амиодарон с пропранололом, хинидином, дизопирамидом, мекситилом, априндином, но при этом дозу амиодарона снизить на 50%, а другого препарата — также уменьшить. Следить за возможными побочными явлениями. Бретилия тозилат: начинать с в/в введения, далее внутрь по 300—400 мг через 8 ч.

Лекарственные средства в связи с электроимпульсной терапией (ЭИТ). Показания к ЭИТ: 1) *абсолютные*: а) фибрилляция и трепетание желудочков. В связи с бессознательным состоянием больного (клиническая смерть) нет необходимости в применении наркоза; б) мерцание предсердий — при остро возникшем пароксизме с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью, нарастающим отеком легких; в) трепетание предсердий 1:1, когда частота желудочковых сокращений может превысить 300 в 1 мин; 2) *относительные*: желудочковая тахикардия при неэффективности или при противопоказаниях к медикаментозной терапии. Однако при ускоренном идиовентрикулярном ритме (частота желудочковых сокращений не более 100 в 1 мин) не требуется ЭИТ.

Противопоказания к ЭИТ. Передозировка сердечных гликозидов; гипокалиемия, связанная с приемом диуретиков. При тяжелой хронической сердечной недостаточности эффективность ЭИТ низкая.

Лекарственная подготовка к ЭИТ: а) по экстренным показаниям — без подготовки; можно в/м ввести 10 мл 10% раствора новокаинамида; в случаях желудочковой тахикардии — в/в 100—150 мг лидокаина; б) плановая — больной должен воздерживаться от приема пищи в течение 6—8 ч; назначают хинидин 0,3—0,4 г или новокаинамид 1 г за 1 ч до ЭИТ, в/м вводят за 30 мин до ЭИТ 0,5—1 мл 0,1% раствора атропина и 1 мл 2% раствора промедола. Премедикацию непосредственно перед ЭИТ проводят с помощью поверхностного наркоза закисью азота (при отсутствии анестезиолога). Перед ЭИТ противопоказано принимать  $\beta$ -адреноблокаторы из-за опасности развития тяжелого коллапса.

Лечение осложнений ЭИТ: а) *фибрилляция желудочков* — повторный разряд ЭИТ; б) *синдром слабости синусового узла* (при восстановлении ритма у больных с мерцательной аритмией) — не вводить антиаритмические средства из-за опасности усиления синопредсердной блокады и угнетения функции нижележащих водителей ритма. Неэффективны атропин и симпатолитики; при обмороках — имплантация временного или постоянного водителя искусственного ритма; в) *сердечная астма, отек легких* — вводить морфин, фентанил, диуретики.

Лечение фибрилляций желудочков при неэффективности ЭИТ [по Руда М. Я., Зыско А. П., 1981]: а) улучшение оксигенации миокарда с помощью массажа сердца и адекватной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Если 2—3 разряда ЭИТ не приводят к восстановлению ритма, то следует перейти к ИВЛ; б) введение ощелачивающих растворов в связи с развитием метаболического ацидоза: до исследования кислотно-основного состояния ввести 150—200 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия либо органические соединения тригидроксиметиламина (трисаминол, Tris, ТНАМ, трисамин). Далее корреляцию



кислотно-основного состояния проводят под контролем соответствующих показателей; в) внутрисердечное введение 1 мл 0,1% раствора адреналина с последующим массажем сердца, во время которого с током крови препарат попадает в коронарные сосуды; г) при кратковременных периодах восстановления ритма сердца пытаются стабилизировать ритм при помощи антиаритмических препаратов: лидокаин, новокаиномид, поляризующая смесь.

### АРИТМОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Антиаритмические препараты могут усиливать или даже вызывать желудочковые аритмии. Аритмогенный эффект (АЭ) отмечен у хинидина, пропранолола, метопролола, апринидина, мексилетина (очень часто), токайнида, пиндолола, этмозина (реже всего — в 5%). Частота АЭ колеблется у отдельных препаратов от 5 до 15,8 и даже 25% (мексилетин). Концентрации препаратов в крови при развитии АЭ находятся в терапевтических границах (!). АЭ возникает через 60—240 мин после приема препаратов, иногда через 60—120 ч (после приема внутрь апринидина, токайнида). Чаще всего АЭ развивается после приема мексилетина, хинидина, пропранолола, токайнида. Частота АЭ в 3 раза выше при одновременном применении нескольких антиаритмических препаратов.

Следовательно, при назначении первых доз препарата, а далее в течение первых дней лечения нужно следить за индивидуальной реакцией больного, имея в виду возможность развития АЭ, особенно при назначении опасных в этом отношении препаратов, а также при применении комбинации антиаритмических средств.



## Глава VI

# АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В лечении атеросклероза в настоящее время приняты два основных подхода: использование гиполипидемических средств и средств, влияющих непосредственно на сосудистую стенку, в частности на ее проницаемость для липидов, микроциркуляцию.

### ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Применение гиполипидемических средств обосновывается ролью липидов в патогенезе атеросклероза, особенно на первых его стадиях; связью гиперлипидемии, в частности гиперхолестеринемии, с распространенностью ИБС и ряда других атеросклеротических заболеваний; существующими научными гипотезами о том, что нормализация уровня липидов может привести к меньшему риску атеросклеротических заболеваний и предположительно даже к регрессии существующих липидных отложений в пораженных сосудах. Основными классами липидов являются триглицериды, фосфолипиды, эфиры и свободный холестерин, свободные жирные кислоты (СЖК). За исключением СЖК, все остальные липиды находятся в плазме в связи с белком, образуя липопротеиды 4 основных классов: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛВП), а также липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) (табл. 9, 10, 11). Различия в электрофизиологической лабильности и свойствах липопротеидов зависят также от специфических белков, названных аполипипропротеидами (апопротеидами): А-I, А-II, В, С-1, С-2, С-3.

Первичные гиперлипипропротеидемии (ГЛП) принято различать по классификации D. S. Fredrickson и R. I. Levy, принятой ВОЗ (1972), на пять типов (см. табл. 9). В практике при назначении гиполипидемических средств чаще всего ориентируются на уровень холестерина и триглицеридов. Наиболее обоснованно исходить из уровня этих показателей в популяции. Иногда условно за гиперхолестеринемию принимают значения, равные 2 г/л плюс возраст в годах, либо для мужчин среднего возраста — более 2,6 г/л (значительная), либо более 2,2 г/л (умеренная); за гипертриглицеридемию — более 1,5 г/л.

Гиполипидемические средства оказывают свое действие путем изменения синтеза или катаболизма липидов, уменьшения абсорбции липидов либо жирных кислот из желудочно-кишечного тракта, препятствуя кругообороту последних и участию в эндогенном синтезе липидов или влияя на несколько из указанных механизмов одновременно. Они по-разному влияют на отдельные классы липопротеидов (см. табл. 10).



**Клофибрат (Clofibratum) (Кт.).** Патентованные названия: атромид, атромидин, мисклерон, липамид и др. Химическое название: этил- $\alpha$ -(пара-хлорфенокси)-изобутират. Капсулы по 250 и 500 мг.

**Ф-динамика.** Кт. снижает концентрацию триглицеридов в плазме крови, начиная со 2—5-го дня, максимально на 22%. При этом понижается уровень ЛОНП в течение 2—5 дней после начала терапии. Однако снижение уровня ЛОНП может сопровождаться увеличением содержания ЛНП, т. е. в конечном итоге уровень холестерина сыворотки крови может не понизиться. При длительном применении Кт. в дозе 1,5 г все же вызывает гипохолестеринемический эффект приблизительно на 19—21%. Механизм действия Кт. не совсем ясен. В печени Кт. усиливает метаболические процессы, в частности катаболизм холестерина на фоне торможения его синтеза, а также увеличивает экскрецию нейтральных стероидов.

Кт. не влияет на синтез ЛОНП в печени. Снижение уровня триглицеридов в плазме крови связано с активацией Кт. липопротеидной липазы в жировой ткани. Установлено, что Кт. улучшает толерантность к глюкозе и снижает секрецию инсулина. Кт. приводит к увеличению внутрисосудистого катаболизма ЛОНП и ЛНП, увеличению содержания холестерина в желчи. Это может вызвать развитие желчнокаменной болезни и повышенный риск развития карциномы. В этой связи Кт. в ряде стран запрещен. Появились безалип\* (600 мг/сут); дериваты Кт. с гиполипидемическим действием, которые, может быть, окажутся более безопасными: безофибрат\* (по 600 мг/сут в 3 приема), процетофен\* (по 300 мг/сут), этофибрат (по 500 мг/сут) и др.

**Ф-кинетика.** Кт. полностью абсорбируется из кишечника и появляется в крови в деэстерифицированной форме—в виде параклорфеноксизобутировой кислоты (ПХФБ). Пик концентрации Кт. в плазме отмечается через 4 ч после приема препарата внутрь. В плазме ПХФБ находится в основном в связанном с альбумином состоянии. Биологический период полувыведения ПХФБ 15—24 ч. ПХФБ экскретируется главным образом с мочой на 60% в виде глюкуронида. Одновременный прием Кт. и холестирамина (см. ниже) слегка задерживает появление пика концентрации Кт. в плазме.

**Применение.** По 500 мг 3—4 раза в день. Кт. назначают только в случае неэффективности диетических мероприятий. Прием Кт. должен быть достаточно длительным без перерывов, в течение многих месяцев и лет, так как отмена препарата вызывает либо возвращение уровня липидов крови к исходному, либо его превышение. Однако длительный прием препарата сопряжен с опасностью развития побочных эффектов.

**Показания.** Гиперлипидемия III, IV, V типов, возможно, IIb типа.

**Противопоказания.** Нарушения функции печени и почек, гипопротейнемия, беременность; не назначают детям. Осторожно применяют вместе с антикоагулянтами, так как Кт. вытесняет кумариновые антикоагулянты из связи с альбумином, вследствие чего повышается концентрация свободных кумариновых соединений, что может вызвать геморрагические осложнения (необходимо чаще проверять протромбиновый индекс, уменьшать дозу



Свойства липопротеидов плазмы и клинические проявления гиперлипидемий (ГЛП)

Таб

| Класс липопротеидов (ЛП)      | Плотность   | Электрофоретическая подвижность (на бумаге) | Химический состав, % |                   |             |              |       | Повышение классов ЛП при типах первичной гиперлипидемии * | Происхождение                                    |
|-------------------------------|-------------|---|----------------------|-------------------|-------------|--------------|-------|---|--|
|                               |             |   | свободный холестерин | эфиры холестерина | фосфолипиды | триглицериды | белок |   |  |
| Хиломикроны                   | <0,95       | Начальная                                   | 3,1                  | 6,0               | 7,1         | 81,3         | 2,5   | I и IV  | Из экзогенного жира, поступающего в кишечник     |
| Очень низкой плотности (ЛОНП) | 0,95—1,006  | Пре-β                                       | 6,0                  | 16,2              | 17,9        | 52,8         | 7,1   | IIб, IV, V(III)   | Из углеводов и СЖК** в печени и тонком кишечнике |
| Низкой плотности (ЛНП)        | 1,006—1,063 | β   | 7,5                  | 39,4              | 23,1        | 9,3          | 20,7  | IIа, IIб  | Из ЛОНП через промежуточный класс                |
| Высокой плотности (ЛВП)       | 1,063—1,21  | α   | 2,0                  | 17,4              | 26,1        | 8,1          | 46,4  |   | Образуются в печени                              |

\* По Fredrickson и Levy

\*\* СЖК — свободные жирные кислоты.

\*\*\* НТУ — нарушенная толерантность к углеводам.

лица 9

кие проявления гиперлипидемий (ГЛП)

| Функция в организме                                       | Катаболизм  | Вид сыворотки при повышенном уровне                              | Клинические проявления при повышенном уровне                                       |
|---|---|--|--|
| Транспорт пищевого жира в места утилизации и хранения     | В жировой ткани и мышцах с помощью липопротеидной липазы                        | При отстаивании верхний слой сливкообразный, нижний — прозрачный | В норме отсутствуют через 4—12 ч после еды. Ксантоматоз, органомегалия, панкреатит |
| Транспорт эндогенных триглицеридов                        | Короткоживущий промежуточный класс (ЛНП) ЛНП (с участием липопротеидной липазы) | Мутная   | НТУ***, гиперурикемия, атеросклероз, ксантоматоз, гепатоспленомегалия              |
| Транспорт холестерина к клеточным мембранам               | В основном в печени   | Обычная  | Атеросклероз, agcus senilis, ксантоматоз тендинозный и туберозный                  |
| Возможно, перенос эфиров холестерина к местам катаболизма | То же   | »  | При гиперхолестеринемии играют, по-видимому, защитную роль при атеросклерозе       |

Кт. при необходимости назначения кумариновых антикоагулянтов).

Никотиновая кислота (Acidum nicotinicum) (НК). Патентованные названия: ниацин (Niacin), витамин В<sub>3</sub>, витамин РР. Химическое название: пиридинкарбоновая-3-кислота. Порошки и таблетки по 0,05 г.

Ф-динамика. При разных типах гиперлипидемии в случаях применения ежедневно по 3 г НК понижает концентрацию в плазме холестерина через несколько дней максимально на 10—30%, а концентрацию триглицеридов — через 4—6 ч максимально на 26% и даже 67%. НК тормозит аккумуляцию цАМФ, который является активатором триглицеридной липазы. В результате тормозится высвобождение свободных жирных кислот

из жировой ткани, уменьшается образование в печени триглицеридов и поступление последних в плазму. Наряду с этим НК содействует ускоренному выходу из системы кровообращения триглицеридов (из хиломикронов) вследствие активации липопротеидной липазы, которая облегчает транспорт триглицеридов в жировую ткань. НК снижает синтез ЛНП при II типе гиперлипидемии, что может объяснить гипохолестеринемический эффект препарата. НК не влияет на синтез холестерина и уровень ЛВП, но снижает уровень ЛНП и ЛОНП в плазме крови. Оказывает прямое расширяющее действие на сосуды в течение ~2 ч. Покраснение кожных покровов не сопровождается увеличением церебрального кровотока. Сосудистый и гипохолестеринемический эффекты не свойственны никотинамиду, а только НК.



Таб  
Свойства липопротеидов плазмы и клиничес

| Класс липопротеидов (ЛП)      | Плотность   | Электрофоретическая подвижность (на бумаге) | Химический состав, % |                   |             |              |       | Повышение классов ЛП при типах первичной гиперлипидемии * | Происхождение                                    |
|-------------------------------|-------------|---|----------------------|-------------------|-------------|--------------|-------|---|--|
|                               |             |   | свободный холестерин | эфиры холестерина | фосфолипиды | триглицериды | белок |   |  |
| Хиломикроны                   | <0,95       | Начальная                                   | 3,1                  | 6,0               | 7,1         | 81,3         | 2,5   | I и IV  | Из экзогенного жира, поступающего в кишечник     |
| Очень низкой плотности (ЛОНП) | 0,95—1,006  | Пре-β                                       | 6,0                  | 16,2              | 17,9        | 52,8         | 7,1   | IIб, IV, V(III)   | Из углеводов и СЖК** в печени и тонком кишечнике |
| Низкой плотности (ЛНП)        | 1,006—1,063 | β   | 7,5                  | 39,4              | 23,1        | 9,3          | 20,7  | IIа, IIб  | Из ЛОНП через промежуточный класс                |
| Высокой плотности (ЛВП)       | 1,063—1,21  | α   | 2,0                  | 17,4              | 26,1        | 8,1          | 46,4  |   | Образуются в печени                              |

\* По Fredrickson и Levy

\*\* СЖК — свободные жирные кислоты.

\*\*\* НТУ — нарушенная толерантность к углеводам.

Кт. при необходимости назначения кумариновых антикоагулянтов).

Никотиновая кислота (Acidum nicotinicum) (НК). Патентованные названия: ниацин (Niacin), витамин В<sub>3</sub>, витамин РР. Химическое название: пиридинкарбоновая-3-кислота. Порошки и таблетки по 0,05 г.

Ф-динамика. При разных типах гиперлипидемии в случаях применения ежедневно по 3 г НК понижает концентрацию в плазме холестерина через несколько дней максимально на 10—30%, а концентрацию триглицеридов — через 4—6 ч максимально на 26% и даже 67%. НК тормозит аккумуляцию цАМФ, который является активатором триглицеридной липазы. В результате тормозится высвобождение свободных жирных кислот



лица 9

кие проявления гиперлипопротеидемий (ГЛП)

| Функция в организме  | Катаболизм  | Вид сыворотки при повышенном уровне  | Клинические проявления при повышенном уровне  |
|--|---|--|---|
| Транспорт пищевого жира в места утилизации и хранения  | В жировой ткани и мышцах с помощью липопротеидной липазы                        | При отстаивании верхний слой сливкообразный, нижний — прозрачный<br>Мутная | В норме отсутствуют через 4—12 ч после еды. Ксантоматоз, органомегалия, панкреатит  |
| Транспорт эндогенных триглицеридов   | Короткоживущий промежуточный класс (ЛПП) ЛНП (с участием липопротеидной липазы) |  | НТУ***, гиперурикемия, атеросклероз, ксантоматоз, гепатоспленомегалия   |
| Транспорт холестерина к клеточным мембранам<br>Возможно, перенос эфиров холестерина к местам катаболизма | В основном в печени<br><br>То же  | Обычная<br><br>»   | Атеросклероз, arcus senilis, ксантоматоз тендинозный и туберозный<br>При гиперхолестеринемии играют, по-видимому, защитную роль при атеросклерозе |

из жировой ткани, уменьшается образование в печени триглицеридов и поступление последних в плазму. Наряду с этим НК содействует ускоренному выходу из системы кровообращения триглицеридов (из хиломикронов) вследствие активации липопротеидной липазы, которая облегчает транспорт триглицеридов в жировую ткань. НК снижает синтез ЛНП при II типе гиперлипидемии, что может объяснить гипохолестеринемический эффект препарата. НК не влияет на синтез холестерина и уровень ЛВП, но снижает уровень ЛНП и ЛОНП в плазме крови. Оказывает прямое расширяющее действие на сосуды в течение ~2 ч. Покраснение кожных покровов не сопровождается увеличением церебрального кровотока. Сосудистый и гипохолестеринемический эффекты не свойственны никотинамиду, а только НК.



Таблица 10

Влияние гиполипидемических средств на липопротеиды

| Препарат            | Хиломикроны | Липопротеиды<br>очень низкой<br>плотности<br>(ЛОНП) | Липопротеиды<br>промежуточной<br>плотности<br>(ЛПП) | Липопротеиды<br>низкой<br>плотности<br>(ЛНП) | Липопротеиды<br>высокой<br>плотности<br>(ЛВП) |
|---------------------|-------------|---|---|--|---|
| Никотиновая кислота | +-          | ↓↓↓   | ↓   | ↓↓   | +-  |
| Клофибрат           | -           | ↓   | ↓↓  | +-   | +-  |
| Холестирамин        | -           | +-  | -   | ↓↓↓  | -   |
| Пробукол            | -           | -   | -   | ↓  | ↓   |
| Гемфиброзил         | +-          | ↓↓↓   | ↓   | ↓  | ↑↑  |

Условные обозначения: + — не достоверное изменение; — не влияет; ↑ увеличение; ↓ снижение.

Таб  
Типы гиперлипидемии

| Патогенетические особенности  | Основные изменения в липидах и липопротеидах (ЛП)  | калорийность                        | Рекомендуемая белок |
|---|--|-------------------------------------|---------------------|
|   |  |                                     |                     |
| Недостаточная ферментативная активность по расщеплению хиломикронов. Гиперлипемия, вызванная экзогенным жиром | <b>Тип I</b><br>Высокий уровень холестерина, триглицеридов за счет повышения уровня хиломикронов. Уровень β-ЛП в норме | Не ограничена                       | Не ограничен        |
|   | <b>Тип II</b><br>Высокий уровень холестерина за счет увеличения содержания β-ЛП, ЛНП. Уровень триглицеридов в норме    | То же                               | То же               |
| IIA. Избыточная продукция и недостаточная утилизация β-ЛП; спорадическая или семейная ГЛП                     | Высокий уровень холестерина и повышенный уровень триглицеридов (1,5—4 г/л) за счет увеличения содержания β-и пре-β-ЛП  | Ограничена (следить за массой тела) | « »                 |

Однако НК может вызвать одновременное нарушение толерантности к глюкозе, и ухудшение функционального состояния печени. При парентеральном введении НК свойствен короткий фибринолитический эффект. После приема внутрь НК усиливает фибринолиз лишь у больных циррозом печени. Никотинамид не влияет на фибринолитическую активность.

Ф-кинетика. НК хорошо абсорбируется из всех отделов кишечного тракта и при парентеральном введении. Она распределяется по всем тканям. Основным путем метаболизма НК — образование N-метил-2-пиридин-5-карбоксамида и N-метил-4-пиридин-3-карбоксамида. Метаболитом НК являются также пептид глицин никотиновой кислоты. Свою функцию витамина НК выполняет благодаря превращению в коферменты NAD (никотинамидадениннуклеотид) и NADP (никотинамиддинуклеотидфосфат), вовлеченные в тканевый обмен большого числа белков. При приеме умеренных терапевтических доз небольшая часть НК появляется в моче в неизмененном виде; после приема больших доз с мочой экскретируется в основном неизмененная НК.

Применение. Во время еды (для уменьшения раздражающего действия на желудок) начинают с дозы 100 мг 3 раза в день, далее через 1—3 нед дозу постепенно увеличивают до

лица II

мий (ГЛП) и их лечение

| диетотерапия   | Гиполипидемические средства                                 |               |
|--|---|---------------|
|  | холестерин  | углеводы      |
| Ограничение до 25—35 г (любой)   | <b>Тип I</b><br>Не ограничен                                | Не ограничены |
|  | Неизвестны  |               |
| Ограничение насыщенных жиров (НЖ), увеличение полиненасыщенных жиров (ПНЖ) | <b>Тип II</b><br>Менее 300 мг, единственный источник — мясо | То же         |
|  | Холестирамин, никотиновая кислота, пробукол                 |               |
| То же  | То же   | Ограничены    |
|  | Холестирамин, клофибрат <sup>1</sup> , никотиновая кислота  |               |



Таблица 10

Влияние гиполипидемических средств на липопротеиды

| Препарат            | Хиломикроны | Липопротеиды<br>очень низкой<br>плотности<br>(ЛОНП) | Липопротеиды<br>промежуточной<br>плотности<br>(ЛНП) | Липопротеиды<br>низкой<br>плотности<br>(ЛНП) | Липопротеиды<br>высокой<br>плотности<br>(ЛВП) |
|---------------------|-------------|---|---|--|---|
| Никотиновая кислота | + -         | ↓ ↓ ↓   | ↓   | ↓ ↓  | + -   |
| Клофибрат           | -           | ↓   | ↓ ↓   | + -  | + -   |
| Холестирамин        | -           | + -   | -   | ↓ ↓ ↓  | -   |
| Пробукол            | -           | -   | -   | ↓  | ↓   |
| Гемфиброзил         | + -         | ↓ ↓ ↓   | ↓   | ↓  | ↑ ↑   |

Условные обозначения: + — недостоверное изменение; — не влияет; ↑ увеличение; ↓ снижение.

Таб  
Типы гиперлипидемии

| Патогенетические особенности  | Основные изменения в липидах и липопротеидах (ЛП)  | калорийность                        | Рекомендуемая белок |
|---|--|-------------------------------------|---------------------|
|   |  |                                     |                     |
| Недостаточная ферментативная активность по расщеплению хиломикронов. Гиперлипемия, вызванная экзогенным жиром | <b>Тип I</b><br>Высокий уровень холестерина, триглицеридов за счет повышения уровня хиломикронов. Уровень $\beta$ -ЛП в норме        | Не ограничена                       | Не ограничен        |
|   | <b>Тип II</b><br>Высокий уровень холестерина за счет увеличения содержания $\beta$ -ЛП, ЛНП. Уровень триглицеридов в норме           |                                     |                     |
| IIA, Избыточная продукция и недостаточная утилизация $\beta$ -ЛП; спорадическая или семейная ГЛП              | Высокий уровень холестерина и повышенный уровень триглицеридов (1,5—4 г/л) за счет увеличения содержания $\beta$ -и пре- $\beta$ -ЛП | То же                               | То же               |
| IIb. Комбинированная ГЛП  | Высокий уровень холестерина и повышенный уровень триглицеридов (1,5—4 г/л) за счет увеличения содержания $\beta$ -и пре- $\beta$ -ЛП | Ограничена (следить за массой тела) | » »                 |



Однако НК может вызвать одновременное нарушение толерантности к глюкозе, и ухудшение функционального состояния печени. При парентеральном введении НК свойствен короткий фибринолитический эффект. После приема внутрь НК усиливает фибринолиз лишь у больных циррозом печени. Никотинамид не влияет на фибринолитическую активность.

**Ф-кинетика.** НК хорошо абсорбируется из всех отделов кишечного тракта и при парентеральном введении. Она распределяется по всем тканям. Основной путь метаболизма НК — образование N-метил-2-пиридин-5-карбоксамида и N-метил-4-пиридин-3-карбоксамида. Метаболитом НК являются также пептид глицин никотиновой кислоты. Свою функцию витамина НК выполняет благодаря превращению в коферменты NAD (никотинамидденинуклеотид) и NADP (никотинамиддинуклеотидфосфат), вовлеченные в тканевый обмен большого числа белков. При приеме умеренных терапевтических доз небольшая часть НК появляется в моче в неизмененном виде; после приема больших доз с мочой экскретируется в основном неизмененная НК.

**Применение.** Во время еды (для уменьшения раздражающего действия на желудок) начинают с дозы 100 мг 3 раза в день, далее через 1—3 нед дозу постепенно увеличивают до

лица 11  
мий (ГЛП) и их лечение

| диетотерапия   |   |               | Гиполиппро-<br>теидемические<br>средства                              |
|--|---|---------------|---|
|  | жир   | холестерин    | углеводы  |
| Ограничение до<br>25—35 г (любой)  | Тип I   |               | Неизвестны  |
|  | Не ограничен  | Не ограничены |   |
| Ограничение насы-<br>щенных жиров<br>(НЖ), увеличение<br>полиненасыщенных<br>жиров (ПНЖ) | Тип II  |               | Холестирамин,<br>никотиновая<br>кислота,<br>пробукол                  |
|  | Менее 300 мг,<br>единственный<br>источник —<br>мясо | То же         |   |
| То же  | То же   | Ограничены    | Холестирамин,<br>клофибрат <sup>1</sup> , ни-<br>котиновая<br>кислота |



| Патогенетические особенности              | Основные изменения в липидах и липопротеидах (ЛП)  | Рекомендуемая |  |
|---|--|---------------|--|
|   |  | калорийность  | белок  |
| Ненормальная (промежуточная) фракция ЛОНП | Тип III<br>Высокий уровень холестерина и триглицеридов; промежуточная фракция ЛП (флотирующая, широкая β- фракция) | То же         | Много белка  |
|   | Тип IV<br>Высокий уровень триглицеридов за счет увеличения содержания ЛОНП. Уровень холестерина в норме            | То же         | В количествах, необходимых для поддержания нормальной массы тела |
|   | Тип V<br>Избыток ЛОНП и недостаток расщепления хиломикрон (смешанная гиперлипемия)                                 | » »           | Много белка  |

<sup>1</sup> Длительный прием сопряжен с опасностью развития побочных яв

1,5—3—9 г в сутки (в три приема). Существуют препараты средней скорости высвобождения (Nicalex\*), полезные при плохой переносимости НК (покраснение кожных покровов), но они чаще дают раздражение желудочно-кишечного тракта; буферный препарат НК Nicanin\* уменьшает раздражимость желудочно-кишечного тракта, но вызывает нарушение функции печени; пролонгированные препараты (Raniacol\*) поддерживают концентрацию НК в крови, но вызывают раздражение желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичны.

Показания. Гиперлипидемия II, III, IV и V типов.

Противопоказания. Для приема внутрь — повышенная чувствительность к НК. Относительные противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, подагра, сахарный диабет.

Холестирамин (Cholestyramine) (Ха.). Патентованные названия: квестран (Questran), Cuemid. Химическое название: хлоридная соль основной анионообменной смолы. Пакеты по 4 г.

Ф-динамика. Препарат связывает желчные кислоты в кишечнике в комплексы, которые неспособны абсорбироваться

Продолжение

| диетотерапия   |  |          | Гиполипипро-<br>теидемические<br>средства    |
|--|--|----------|--|
| жир  | холестерин   | углеводы |  |
| Ограничить до 40—45% общей калорийности; предпочтительны ПНЖ                         | Тип III<br>» »   |          | Клофибрат <sup>1</sup> , никотиновая кислота |
|  | Тип IV<br>Ограничить употребление концентрированных сладостей (конфеты, сахар, пирожные и т. д.) |          |  |
|  | Тип V<br>Умеренно ограничить (до 300—500 мг)   |          |  |
| В количествах, необходимых для поддержания нормальной массы тела; увеличить долю ПНЖ | То же  | То же    | То же  |
| Ограничить до 30% общей калорийности; предпочтительны ПНЖ                            | Тип V<br>То же   |          | » »  |
|  | » »  |          | » »  |

лений (см. с. 330).

из кишечника и экскретируются с фекалиями. Известно, что желчные кислоты после абсорбции из кишечника тормозят микросомальную гидролазу печени, которая ограничивает механизм превращения холестерина. В условиях уменьшения абсорбции желчных кислот из кишечника катаболизм холестерина и его превращение в желчные кислоты по механизму обратной связи усиливаются, что и приводит к снижению уровня холестерина плазмы. Кроме того, желчные кислоты необходимы для абсорбции из кишечника (кишечно-печеночной реабсорбции) холестерина. Следовательно, связывание желчных кислот в кишечнике приводит к меньшей абсорбции пищевого холестерина. Однако у многих больных имеет место компенсаторное увеличение скорости биосинтеза холестерина; это несколько уменьшает гипохолестеринемический эффект Ха.

Ха. оказывает прямое действие на метаболизм ЛНП, увеличивая его катаболизм (особенно при II типе гиперлипидемии); может слегка повышать уровень ЛОНП в крови. Ха. может понизить уровень общего холестерина сыворотки на 13,4—25% при II типе ГЛП, однако может и повысить уровень холестерина



| Патогенетические особенности  | Основные изменения в липидах и липопротеидах (ЛП)   | Рекомендуемая |  |
|---|---|---------------|--|
|   |   | калорийность  | белок  |
| Ненормальная (промежуточная) фракция ЛОНП   | Тип III<br>Высокий уровень холестерина и триглицеридов; промежуточная фракция ЛП (флоатирующая, широкая $\beta$ -фракция) | То же         | Много белка  |
| Избыточная продукция и недостаточная утилизация пре- $\beta$ -ЛП. Эндогенная гиперлипидемия | Тип IV<br>Высокий уровень триглицеридов за счет увеличения содержания ЛОНП. Уровень холестерина в норме                   | То же         | В количествах, необходимых для поддержания нормальной массы тела |
| Избыток ЛОНП и недостаток расщепления хиломикронов (смешанная гиперлипидемия)               | Тип V<br>Уровень холестерина и триглицеридов высокий за счет увеличения содержания ЛОНП и хиломикронов                    | » »           | Много белка  |

<sup>1</sup> Длительный прием сопряжен с опасностью развития побочных яв

1,5—3—9 г в сутки (в три приема). Существуют препараты средней скорости высвобождения (Nicalex\*), полезные при плохой переносимости НК (покраснение кожных покровов), но они чаще дают раздражение желудочно-кишечного тракта; буферный препарат НК Nicanpin\* уменьшает раздражимость желудочно-кишечного тракта, но вызывает нарушение функции печени; пролонгированные препараты (Raniasol\*) поддерживают концентрацию НК в крови, но вызывают раздражение желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичны.

**Показания.** Гиперлипидемия II, III, IV и V типов.

**Противопоказания.** Для приема внутрь — повышенная чувствительность к НК. Относительные противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, подагра, сахарный диабет.

**Холестирамин (Cholestyramine) (Ха.).** Патентованные названия: квестран (Questran), Cuemid. Химическое название: хлоридная соль основной анионообменной смолы. Пакеты по 4 г.

**Ф-динамика.** Препарат связывает желчные кислоты в кишечнике в комплексы, которые неспособны абсорбироваться



| диетотерапия  |   |   | Гиполиппро-<br>теидемические<br>средства           |
|---|---|---|--|
| жир   | холестерин                                  | углеводы  |  |
| Ограничить до 40—<br>45% общей калор-<br>ийности; предпоч-<br>тительны ПНЖ                                | Тип III                                     |   | Клофибрат <sup>1</sup> ,<br>никотиновая<br>кислота |
|   | » »   | Ограничить упот-<br>ребление концен-<br>трированных сла-<br>достей (конфеты,<br>сахар, пирожные<br>и т. д.) |  |
|   | Тип IV                                      |   |  |
| В количествах, не-<br>обходимых для<br>поддержания нор-<br>мальной массы те-<br>ла; увеличить долю<br>ПНЖ | Умеренно ог-<br>раничить (до<br>300—500 мг) | То же   | То же  |
| Ограничить до 30%<br>общей калорийно-<br>сти; предпочтитель-<br>ны ПНЖ                                    | Тип V                                       |   | » »  |
|   | То же                                       | » »   |  |

лений (см. с. 330).

из кишечника и экскретируются с фекалиями. Известно, что желчные кислоты после абсорбции из кишечника тормозят микросомальную гидролазу печени, которая ограничивает механизм превращения холестерина. В условиях уменьшения абсорбции желчных кислот из кишечника катаболизм холестерина и его превращение в желчные кислоты по механизму обратной связи усиливаются, что и приводит к снижению уровня холестерина плазмы. Кроме того, желчные кислоты необходимы для абсорбции из кишечника (кишечно-печеночной реабсорбции) холестерина. Следовательно, связывание желчных кислот в кишечнике приводит к меньшей абсорбции пищевого холестерина. Однако у многих больных имеет место компенсаторное увеличение скорости биосинтеза холестерина; это несколько уменьшает гипохолестеринемический эффект Ха.

Ха. оказывает прямое действие на метаболизм ЛНП, увеличивая его катаболизм (особенно при II типе гиперлипидемии); может слегка повышать уровень ЛОНП в крови. Ха. может понизить уровень общего холестерина сыворотки на 13,4—25% при II типе ГЛП, однако может и повысить уровень холестерина



при гиперхолестеринемии, связанной с высоким уровнем ЛОНП или промежуточных липопротеидов. Ха. понижает уровень холестерина в ЛНП на 20,3%. Прекращение приема Ха. приводит к быстрому подъему уровня холестерина в плазме. Ха. не оказывает влияния на ЛВП у взрослых, но умеренно повышает их у детей. Ха. может значительно повысить уровень триглицеридов в плазме.

Ф-кинетика. Ха. не изменяется в желудочно-кишечном тракте и не абсорбируется в нем.

Применение. Ха. принимают до еды 2—3 раза в день. Суточная доза 16—32 г. Порошок следует обязательно перед приемом смешать с соком (с мякотью) или другой жидкостью. Детям с гомозиготным II типом ГЛП назначают 750—1500 мг/кг в день. При IIa типе гиперлипопротеидемии хороший эффект наблюдается при комбинированном приеме Ха. по 4 г 3 раза в день вместе с пробуколом 500 мг 2 раза в день.

Показания. Гиперлипидемия II типа, особенно IIa (т. е. при высоком уровне ЛНП и связанной с ним гиперхолестеринемии).

Полиспонин (Polysponinum) содержит сапонины из корневищ диоскореи ниппонской. Таблетки по 0,1 г. Пока отсутствуют достоверные данные клинических исследований, подтверждающие эффективность препарата.

Цетамифен (Cetamiphenum) представляет собой β-этанол-аминную соль фенилэтилуксусной кислоты. Таблетки по 0,25 г. В настоящее время препарат не применяют в практике лечения атеросклероза и ГЛП.

Линетол (Linaetholum) содержит смесь этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот и только 9—11% насыщенных из льняного масла. Выпускается во флаконах по 100—180 мл. Пока нет данных, подтверждающих эффективность препарата.

Арахиден (Arachidenum)—смесь полиненасыщенных жирных кислот из поджелудочной железы и надпочечников крупного рогатого скота. Пока нет данных об эффективности препарата.

Пробукол (Probucol)\* (Пб). Химическое название: 4,4'-[изопропилиденедитио]-бис-(2,6-ди-*t*-бутилфенол). Капсулы по 500 мг.

Ф-динамика. Пб. снижает уровень общего холестерина сыворотки крови на 13—23%. Он несколько угнетает эндогенный синтез холестерина и тормозит его абсорбцию из кишечника, повышает экскрецию желчных кислот. Пб. влияет на перераспределение холестерина в организме, повышая содержание его в селезенке, яичниках, яичках, снижая в крови, печени, легких и аорте. Одновременно со снижением уровня общего холестерина Пб. понижает и уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (Хс ЛВП), что рассматривается как неблагоприятное влияние на липидный спектр. Однако по имеющимся клиническим наблюдениям с Пб. это не сопровождалось какими-то неблагоприятными клиническими признаками. Пб. повышает экскрецию апопротеида В с ЛНП (ЛНП-В) и тормозит образование апопротеида А-I, что приводит к нежелательному уменьшению А-I в плазме крови. Пб. не влияет на уровень триглицеридов плазмы крови. При длительном приеме Пб.



отмечено в 9% «ускользание» гипохолестеринемического эффекта в течение 2 лет лечения. Прекращение приема Пб. приводит к возврату к исходному уровню гиперхолестеринемии в течение ближайших 16—30 нед. У 60% больных с гиперхолестеринемией более 250 мг% можно добиться снижения уровня общего холестерина сыворотки крови на 20% и более. Пб. способен вызвать удлинение интервала QTc на ортогональной ЭКГ.

Ф-кинетика. При приеме 1 г в сутки концентрация Пб. в плазме крови составляет  $10,7 \pm 6,5$  мкг/мл, а при длительном приеме ( $5\frac{1}{2}$  года)—до 51 мкг/мл при отсутствии побочных явлений. Между концентрацией Пб. в плазме крови и гипохолестеринемическим эффектом отсутствует корреляция.

Применение. По 500 мг 2 раза в день. При «ускользании» гиперхолестеринемического эффекта дозу можно увеличить до 1,5 г/сут.

Показания. Гиперлиппротеидемия IIА типа.

Противопоказания. Желудочно-кишечные заболевания.

#### АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДРУГОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

Пармидин (Parmidinum)—пиридинолкарбамат (Pyridinolcarbamate) (ПК). Патентованные названия: ангинин (Anginin), продектин (Prodectin) и др. Таблетки по 250 мг. Подробно представлен в главе IV.

Ф-динамика (только антиатеросклеротическое действие): 1) благодаря антибрадикининовому действию тормозит развитие отека в сосудистой стенке; 2) уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов; 3) способствует регенерации эластических волокон гладких мышц в сосудистой стенке в месте отложений холестерина; 4) в эксперименте на холестериневой модели у кроликов тормозит развитие липоидоза аорты; 5) влияет на свертывающую и антисвертывающую системы крови, понижая коагулирующие свойства крови. ПК не оказывает гиполипидемического, в частности гипохолестеринемического, действия.

Ф-кинетика см. с. 81.

Применение. По 1—2 таблетки (250—500 мг) 3 раза в день длительно (6 мес и более).

Показания. Клинические проявления периферического атеросклероза (перемежающаяся хромота, трофические нарушения в конечностях), сопутствующая атеросклеротическая ретинопатия (в том числе сочетание с диабетической), сопутствующая этим заболеваниям стенокардия напряжения.

Противопоказание (относительное). АГ со склонностью к кризам.

#### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Медикаментозные средства гиполипидемического действия назначают только при стабильно высокой гиперлипидемии, подтвержденной повторными исследованиями уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови и при возможности фенотипирова-



нием липопротеидов (необязательно). К лекарственной терапии гиполипидемическими средствами прибегают при неэффективности диетотерапии и мероприятий, направленных на нормализацию массы тела. Начинают лекарственную терапию одним из гиполипидемических средств, исходя из характера нарушений липидного обмена (см. табл. 11). Гиполипидемические средства назначают в оптимальных дозах длительно без перерывов. При необходимости можно комбинировать, например, клофибрат с холестирамином, холестирамин с никотиновой кислотой, холестирамин с пробуколом.

При длительном назначении антисклеротических средств необходимы постоянный контроль врача, наблюдение за динамикой в липидном спектре, клиническим состоянием и возможными побочными эффектами. В случае появления последних надо немедленно уменьшить дозу либо отменить лекарственное средство. Назначение гиполипидемических средств без врачебного контроля недопустимо.

Гиполипидемические средства в первичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС). Первичную профилактику начинают после того, как диетические рекомендации, мероприятия по повышению физической активности не дали эффекта в течение 2—4 мес. В случае назначения гиполипидемических средств больной должен быть ориентирован на постоянное (не прерывистое!) и очень длительное лечение, так как отмена обычно ведет к возрастанию уровня холестерина или триглицеридов в сыворотке крови.

Гиполипидемические средства должны назначаться дифференцированно в зависимости от типа ГЛП (см. табл. 10, 11).

Гиперхолестеринемия требует применения специфических средств, только если она стабильна при повторных определениях уровня холестерина сыворотки через 2 мес. Возможна самостоятельная нормализация уровня холестерина крови без применения гипохолестеринемических средств, при этом чем менее выражена гиперхолестеринемия, тем больше вероятность самостоятельной нормализации уровня холестерина сыворотки крови при повторном исследовании через 2 мес. Назначение гиполипидемических средств лицам старше 55 лет малоэффективно в отношении первичной профилактики ИБС.



## Глава VII

# ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственная терапия артериальной гипертонии (АГ) обычно комплексная и определяется дифференциацией собственной гипертонической болезни (ГБ) от симптоматических гипертоний.

Для лечения ГБ применяют седативную терапию, трофические средства, но главным образом специфические гипотензивные препараты.

Можно выделить четыре основные группы специфических гипотензивных лекарственных средств.

**Антиадренергические**, т. е. воздействующие на симпатическую нервную систему, начиная с ее центрального отдела до периферических симпатических рецепторов.

**Вазодилататоры**, непосредственно расширяющие артериолы (уменьшая периферическое сопротивление) и/или вены (увеличивая их емкость), а также антагонисты кальция.

**Диуретики**, уменьшающие объем плазмы крови и изменяющие реактивность сосудистой стенки к симпатическим воздействиям.

**Препараты**, влияющие на нейро-гуморальные механизмы, регулирующие кровяное давление, в частности ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II, т. е. действующие специфически на ренин-ангиотензинную систему.

### АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эти средства воздействуют на всю симпатическую нервную систему либо преимущественно на центральную симпатическую активность. По механизмам и месту действия они могут быть ганглиоблокирующими, постганглиоблокирующими,  $\alpha$ -адреноблокаторами,  $\beta$ -адреноблокаторами,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами либо сложного механизма действия (на ряд звеньев симпатической нервной системы). Для сравнения в табл. 12 представлено агонистическое и антагонистическое влияние ряда препаратов при в/в введении на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы.

#### Средства, воздействующие преимущественно на центральную симпатическую активность

Клонидин, гуанфацин, метилдофа относят к центральным  $\alpha$ -агонистам. Они также действуют на преганглионарные симпатические окончания, что приводит к снижению КД в положении лежа, умеренному или выраженному урежению частоты сердечных сокращений и в начальных стадиях ГБ к снижению



Таблица 12

Влияние некоторых адренергических и антиадренергических препаратов на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы при внутривенном введении

| Препарат     | Селективность к рецепторам                   | Характер влияния               | Доза                           | В/в введение      |
|--------------|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Метопролол   | $\beta_1$                                    | Антагонист                     | 0,5—8 мг                       | Болус             |
| Пропранолол  | $\beta_1$ и $\beta_2$                        | »                              | 1—16 мг                        | »                 |
| Пиндолол     | $\beta_1$ и $\beta_2$                        | Антагонист и частичный агонист | 0,1—1,6 мг                     | »                 |
| Преналтерол  | $\beta_1$                                    | Агонист                        | 0,05—4 мг                      | Болус             |
| Салбутамол   | $\beta_2$                                    | »                              | 10—14 <sup>4</sup> (нг·кг)/мин | Медленная инфузия |
| Изопреналин  | $\beta_1$ и $\beta_2$                        | »                              | 1—10 <sup>2</sup> (нг·кг)/мин  | То же             |
| Йохимбин     | $\alpha_2$                                   | Антагонист                     | 0,5—2 мг                       | Болус             |
| Фентоламин   | $\alpha_1$ и $\alpha_2$                      | »                              | 5—20 мг                        | »                 |
| Метоксамин   | $\alpha_1$                                   | Агонист                        | 0,4—3,2 мг                     | »                 |
| Фенилэфрин   | $\alpha_1$                                   | »                              | 6,25—50 мкг                    | »                 |
| Норадреналин | $\alpha_1 > \alpha_2$                        | »                              | 0,25—2 мкг                     | »                 |
| Клонидин     | $\alpha_2 > \alpha_1$                        | »                              | 7,5—60 мкг                     | »                 |
| Гуанфацин    | $\alpha_2$                                   | »                              | 30—240 мкг                     | »                 |
| Адреналин    | $\alpha_2 > \alpha_1$<br>$\beta_2 > \beta_1$ | »                              | 0,25—2 мкг                     | »                 |

системного сосудистого сопротивления. Сердечный выброс периодически может снижать клонидин (на 10—12%), а у некоторых больных и метилдофа. Центральные  $\alpha$ -агонисты снижают симпатическую импульсацию из ЦНС. В результате уменьшается образование ренина в юктагломерулярных клетках и снижается концентрация ренина в плазме, слегка снижается уровень альдостерона и норадреналина в плазме крови. Для этих препаратов характерны побочные явления, связанные с их действием на ЦНС: седативный эффект, сухость во рту, нарушения сна. Кроме того, даже малые дозы препаратов могут вызвать необычную ортостатическую реакцию. Препараты вызывают синдром отмены, напоминающий клинику феохромоцитомы, с гипертензией, тахикардией, желудочковой аритмией, усилением экскреции с мочой норадреналина, ЭКГ-изменениями, тошнотой, рвотой, бессонницей. Их следует с осторожностью назначать пожилым больным с учетом массы тела и возможности нарушения метаболизма препаратов.

**Показания (общие) для центральных  $\alpha$ -агонистов:** 1) гипертоническая болезнь (часто комбинируют с диуретиками); АГ с сопутствующими бронхиальной астмой, сахарным диабетом, нарушением функции почек; 2) контроль за рефлексорной тахикардией, вызываемой вазодилататорами.

**Противопоказания для центральных  $\alpha$ -агонистов (общие):** 1) несоблюдение больным регулярного режима приема (опасность синдрома отмены); 2) терапия трициклическими антидепрессантами (антагонистическое взаимодействие); 3) цереброваскулярные заболевания с явлениями затор-



возможности; 4) сочетание с препаратами, вызывающими нарушения сна; 5) поражения печени (для метилдопа). Относительные противопоказания: профессии водителя, летчика и др., требующие быстрой психической и физической реакции.

**Клофелин (Clonhelinum), клонидин (Chlonidinum) (Кл.).** Патентованные названия: гемитон (Haemiton), катапрессан. Химическое название: 2-(2,6-дихлорфенил-амино)-имидазолина гидрохлорид. Таблетки по 0,075 и 0,15 мг. Ампулы по 1 мл 0,01% раствора (0,1 мг). Препараты катапрессана пролонгированного действия: таблетки по 2 мг и пластыри по 3 мг (для кожного применения).

**Ф-динамика.** Быстрое гипотензивное действие Кл. обусловлено его прямым стимулирующим влиянием на  $\alpha$ -рецепторы ЦНС. Однако он только частичный  $\alpha$ -адренергический агонист, так как одновременно оказывает значительное  $\alpha$ -адрено-блокирующее действие. В ЦНС тормозит симпатическую импульсацию из сосудодвигательного центра в медуллярной субстанции и в продолговатом мозге. Торможение симпатической импульсации приводит к понижению АД, урежению сердцебиений, снижению периферического сосудистого и почечного сосудистого сопротивления (почечный кровоток при этом не изменяется). Сердечный выброс часто снижается, но при нагрузке возрастает. Кл. тормозит экскрецию катехоламинов и их метаболитов с мочой. Брадикардия обусловлена как уменьшением симпатического, так и увеличением вагусного тонуса. Возрастание вагусного тонуса приводит к увеличению рефлекторной чувствительности барорецепторов. Кл. уменьшает активность ренина в плазме. Оказывает и седативное действие, связанное с влиянием на ретикулярную формацию головного мозга.

При разовом применении Кл. гипотензивный эффект достигается при в/в введении в течение 20 мин и в большей степени обусловлен (как при парентеральном, так и при внутривенном применении) снижением сердечного выброса, а не уменьшением периферического сопротивления (последнее играет некоторую роль при дальнейшем снижении АД). Скорость клубочковой фильтрации обычно снижается, и обязательно уменьшается экскреция натрия. Кл. вызывает быстрое увеличение сопротивления в церебральных сосудах и уменьшение церебрального кровотока (!). Постуральная гипотония при в/в введении Кл. менее выражена, чем после приема гуанетидина.

При длительном применении Кл. АД снижается в меньшей степени, чем после первого введения; сохраняется относительная брадикардия, хотя нет связи частоты сердечных сокращений с концентрацией препарата в крови. Не обнаруживаются изменений ни в сердечном выбросе, ни в сосудистом сопротивлении; активность ренина в плазме снижается; сохраняется задержка натрия; увеличивается объем внеклеточной жидкости, что, по-видимому, и приводит к поддержанию сердечного выброса. Этим, возможно, и объясняется часто отмечающаяся толерантность к гипотензивному действию Кл., когда он назначается один и не комбинируется с тиазидными диуретиками. Постуральная гипотензия наблюдается, но она несильно выражена. Гипотензивный эффект таблеток Кл. продолжается 2—24 ч и коррелирует с концентрацией его в плазме крови. Монотерапия Кл.



эффективна у 60% больных, а в комбинации с празозином — у 88% больных. У некоторых больных первые дозы Кл. могут дать прессорный эффект вследствие стимуляции постсинаптических  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов на периферии (особенно при больших дозах), а также повышения чувствительности этих рецепторов к норадреналину. Препарат нежелательно сочетать с резерпином, так как он потенцирует вторичные эффекты (сонливость, депрессию). Кл. может вызвать усиление инсулиновой гипогликемии, при этом симптомы гипогликемии маскируются, в связи с чем необходимо осторожное применение Кл. при склонности к гипогликемии, особенно у больных сахарным диабетом. Однако Кл. способен вызвать и гипергликемию. Следовательно, нужен контроль и коррекция гипогликемизирующей терапии у больных АГ с сахарным диабетом. Кл. способен вызвать ухудшение толерантности к углеводам у больных с «мягкой» гипертензией и сахарным диабетом II типа (получающим оральные гипогликемические средства), возможно, в связи с его  $\alpha$ -агонистическим действием, приводящим к торможению высвобождения инсулина из поджелудочной железы.

**Ф-кинетика.** Кл. почти на 100% абсорбируется после приема внутрь. Пик концентрации в плазме достигается через 3—5 ч. Гипотензивный эффект достигается при концентрации 0,4—0,7 нг/мл; максимальная терапевтическая концентрация — 1—1,2 нг/мл. Общий клиренс Кл. — всего 0,15—0,3 л/мин. При аппликации пластыря с Кл. на кожу рассасывание идет со скоростью 0,1 мг в день, а концентрация препарата через 4 ч равна 0,78 нг/мл, через 4 дня — 0,89 нг/мл, через 7 дней — 0,78 нг/мл. Период полувыведения после приема обычной таблетки Кл. внутрь составляет 20—25,5 ч. Продолжительность действия от 2 до 24 ч. После приема внутрь 62% препарата экскретируется почками.

**Применение.** Внутрь — по 0,1—2,5 мг/сут в 1—2—3 приема. Начинают с 0,075—0,1 мг по 2—4 раза в день, затем через каждые 1—2 дня, разовую дозу увеличивают на полтаблетки, содержащей 0,075 мг. Отечественный препарат клофелин оказался эффективным при приеме 3—4 раза в день по 0,075—0,15 мг. Суточная доза чаще всего 0,3—0,45 мг, а при стойкой АГ — до 0,6—2,5 мг. Длительность лечения может быть от 1 мес до 1 года и более. Ввиду возможной задержки натрия в организме Кл. сочетают с приемом диуретиков. Больным среднего и пожилого возраста в связи с возможностью повышенной чувствительности к Кл. лечение начинают с полтаблетки (0,0375 мг). При отсутствии эффекта комбинируют с другими гипотензивными средствами. В/м или п/к — по 0,5—1 мл 0,01% раствора (0,05—0,1 мг). Гипотензивный эффект начинается через 30—60 мин. В/в — 0,5—1 мл 0,01% раствора, предварительно разведенного в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида; вводят медленно в течение 3—5 мин. Гипотензивный эффект наблюдается через 3—6 мин, максимум — через 15—25 мин и продолжается 2—8 ч.

После парентерального введения во избежание гипотонии в ортостазе в течение 1½—2 ч больной должен находиться в постели. При необходимости парентеральное введение можно повторять 3—4 раза в день. Возможные комбинации: с диурети-



ками либо с вазодилататорами — гидралазином, миноксидилом, а также с празозином. Лечение нельзя прекращать внезапно, так как это может привести к развитию гипертонического криза. В случае развития синдрома отмены вновь назначить Кл. либо  $\beta$ -адреноблокатор с фентоламином, либо лабетолол.

**Показания и противопоказания общие.**

**Гуанфацин\*** (Guanfacine) (Гф.). Патентованные названия: эстулик (Estulic), BS 100-141. Химическое строение: производное гуанетидина, неимпидазольное соединение. Таблетки по 1 мг.

**Ф-динамика.** По механизму действия подобен клонидину, но имеет пролонгированный эффект. Это позволяет назначать Гф. 1 раз в день. Гипотензивный эффект сохраняется через 3—4 дня после отмены. Однако после прекращения приема больших доз Гф. возможно развитие синдрома отмены. Гф. вызывает снижение активности ренина плазмы (АРП), задержку жидкости. Между АРП и гипотензивным эффектом нет корреляции. Гф. урежает частоту сердечных сокращений, особенно при увеличении дозы. При пероральном приеме не бывает начального гипертензивного эффекта свойственного клонидину. Гипотензивный эффект разовой дозы начинается через 2—4 ч и продолжается 8—16 ч, но нередко 24 ч. Через 3—6 дней приема Гф. отмечается развитие ранней толерантности к препарату — «ускользание» гипотензивного эффекта. Это требует увеличения дозы. Одновременное назначение тиазидного диуретика, бринальдикса или фуросемида, верошпирона, а также  $\beta$ -адреноблокатора потенцирует действие Гф.

При первичном альдостеронизме вызывает столь резкие снижение КД и брадикардию, что это может быть дифференциальным диагностическим тестом. В первые 3—4 дня приема Гф. у ряда больных отмечается особенно выраженный седативный эффект, сонливость и сухость во рту. Поэтому препарат не следует назначать в утренние и дневные часы. У женщин иногда отмечается задержка menses при приеме Гф. на 2—3 нед. Препарат не ухудшает толерантности к углеводам.

**Ф-кинетика.** Гф. быстро абсорбируется. Абсорбция около 95% от принятой дозы. В связи с отсутствием эффекта «первого прохождения через печень» биодоступность почти полная. Максимальная концентрация в крови через 1—1½ ч после принятой дозы. В крови около 64% Гф. связано с белком. Период полуэлиминации ( $t_{1/2\beta}$ ) около 18 ч. Гф. элиминирует в основном через печень, причем в неизмененном виде — 30%. Основные метаболиты в моче — глюкурониды и сульфат-3-гидроксигуанфацин.

**Применение.** Начинают с 1 мг/сут в один прием. Через 1 нед дозу можно увеличить до 2 и редко до 3 мг/сут в один прием. Иногда назначают суточную дозу в 2 приема. Максимальная суточная доза 8 мг. Принимать в вечернее время. Можно комбинировать с диуретиками, вазодилататорами и  $\beta$ -адреноблокаторами.

**Показания общие** (см. выше), а также при сопутствующем сахарном диабете.

**Противопоказания общие** (см. выше).

**Метилдофа** (Methyldopa) (Мд.). Патентованные названия: допегит (Dopegyt), альдомет (Aldomet), пресинол (Presinol) и др.



Химическое название:  $\alpha$ -метилдофа, или L- $\alpha$ -метил- $\beta$ -(3,4-дигидрооксифенил)-аланин. Таблетки по 0,25 г. За рубежом выпускается гидрохлористый эфир альдомета — 50 мг/мл (по 5 мл в ампуле) для парентерального введения.

**Ф-динамика.** Гипотензивное действие обусловлено влиянием на ЦНС. Только L-изомер метилдофа обладает гипотензивным эффектом. Гипотензивное действие Мд. предотвращается введением  $\alpha$ -адреноблокирующего средства фентоламина. Как и клонидин, Мд. является стимулятором  $\alpha$ -рецепторов в ЦНС и одновременно тормозит симпатическую импульсацию из ЦНС. Мд. снижает АД и несколько замедляет сердечные сокращения. Снижает концентрацию норадреналина в плазме крови, что коррелирует с его гипотензивным эффектом. Максимальный эффект наступает через 4—6 ч после приема одной дозы внутрь и продолжается 24—48 ч. Даже при в/в введении гипотензивный эффект не выражен в первые 1—2 ч. При курсовом лечении гипотензивный эффект часто наступает на 2—5-й день. Снижение АД больше выражено у больных с гипертонией, чем у больных с нормальным давлением, что обусловлено уменьшением сердечного выброса и периферического сопротивления. Ударный объем мало изменяется. Во время физической нагрузки гипотензивный эффект уменьшается. Мд. уменьшает активность ренина в плазме, но, как и многие другие гипотензивные средства, вызывает задержку натрия и воды в организме, уменьшает скорость клубочковой фильтрации в почках. В отличие от адренергических блокаторов ортостатическая гипотензия после приема Мд. мало выражена. Подобно клонидину Мд. может вызвать начальный гипертензивный парадоксальный эффект после первой дозы. Мд. вызывает седативный эффект, отчетливо выраженный в первые дни, однако он обычно проходит через 2—3 нед лечения. Препарат может предотвратить подъем температуры при инфекции и вызвать гипотонию. Возможно увеличение лактации у кормящих женщин. Возникновение толерантности к гипотензивному действию Мд. и даже парадоксальную гипертензию при лечении больных гипертонией объясняют повышением активности барорецепторов. Препарат потенцирует снотворный эффект соответствующих препаратов, а также усиливает депрессию при сочетанном применении с резерпином.

После отмены препарата АД быстро повышается. При длительном применении через 1—1½ мес может развиваться привыкание и гипотензивный эффект уменьшится.

**Ф-кинетика.** После приема внутрь абсорбируется около 50% Мд. Препарат сравнительно быстро выделяется с мочой наполовину в виде метаболитов: 3-О-сульфат метилдопа, глюкуронид дигидрокси-фенилацетона,  $\alpha$ -метилдопа, конъюгата с сульфатами и др. Из них  $\alpha$ -метилдофа обладает гипотензивной активностью. Менее 10% принятой внутрь дозы метаболизируется в метилдофамин и затем в метилнорадреналин. Экскреция неизменной Мд. выражается в виде биэкспоненциальной кривой. Полупериод  $\beta$ -фазы при приеме внутрь равен  $2,1 \pm 0,7$  ч, при в/в введении —  $2,8 \pm 1,3$  ч. Максимальная концентрация Мд. в плазме 0,95—2,8 мкг/мл через 2—4 ч после приема. Не отмечено связи между концентрацией Мд. в плазме и гипотензивным



эффектом. У лиц с нормальной функцией почек полупериод экскреции первой фазы составляет 1 ч 40 мин — 2 ч; в эту фазу экскретируется 90% лекарства; полупериод второй фазы немного больше. У больных с тяжелой почечной недостаточностью только 50% экскретируется в первую фазу, имеющую период полувыведения 3 1/2 ч. При длительном применении Мд. может накапливаться в организме. Мд. и его метаболиты реагируют со стандартными химическими реактивами при тестах на содержание катехоламинов. Поэтому при наличии препарата в крови и моче могут быть ложноположительные пробы, что приводит к ошибочному диагнозу феохромоцитомы.

Применение. Внутрь по 0,25—0,5 г на прием 2—4 раза в день. Обычно начинают с 0,25 г, затем дозу увеличивают через каждые 2—3 дня на 0,25—0,5 г. Суточная доза 750 мг — 3 г в день. Доза менее 0,5 г в день обычно неэффективна. Можно применять Мд. только 1 раз в день. При недостаточном эффекте Мд. в таблетках комбинируют с салуретиками.

Показания, противопоказания общие (см. выше).

### Ганглиоблокирующие средства

Эти средства блокируют одновременно как симпатические, так и парасимпатические узлы, однако в разной степени, в зависимости от конкретного препарата. В связи с блокадой парасимпатических узлов могут вызвать паралитический илеус, парез желчного пузыря, сухость во рту, нарушения аккомодации и импотенцию. Поэтому их почти никогда не применяют длительно, а только парентерально при острых ситуациях — гипертонических кризах.

К ганглиоблокирующим препаратам относят бензогексоний, пентамин, камфоний.

При применении ганглиоблокаторов необходимо начинать лечение в стационаре, где подбирают эффективную дозу, определяют начало и длительность эффекта, переносимость препарата. После каждой инъекции больной должен лежать или полужать с приподнятой головой около 2 ч во избежание ортостатической гипотонии. Дозу можно постепенно увеличивать, но чаще прибегают к комбинации минимальных доз ганглиоблокаторов с препаратами другого механизма действия. Следует избегать курсового применения препаратов.

Бензогексоний (Benzohexonium) (Б.). Патентованные названия: гексоний Б. и др. Химическое название: 1,6-бис-(N-триметиламмоний)-гексана дибензолсульфонат.

Ампулы по 1 мл 2,5% раствора.

Ф-динамика. Гипотензивное действие Б. происходит за счет снижения тонуса артериол и уменьшения общего периферического сопротивления вследствие ганглиоблокирующего эффекта. Значительно снижается тонус вен и венозное давление, а также давление в легочной артерии и правом желудочке. В результате депонирования крови в расширенных венах брюшной полости и конечностей быстро уменьшается масса циркулирующей крови. Отсюда ортостатическая гипотония в первые 2 ч после введения препарата. Уменьшение венозного возврата крови



приводит к разгрузке сердца, улучшению сократительной функции миокарда, что сопровождается увеличением сердечного выброса. Минутный объем крови также увеличивается. Коронарное кровообращение снижается только при больших дозах препарата. Б. оказывает седативное действие на ЦНС, угнетает функциональное состояние симпатико-адреналовой системы, тормозит функцию щитовидной железы и повышает чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом.

**Применение.** В/м либо п/к — по 12,5—25 мг (0,5—1 мл 2,5% раствора). Разовая доза не должна превышать 100 мг, а суточная — 400 мг. Можно повторить инъекции 3—4 раза в день. Дозу подбирают индивидуально в стационарных условиях. Часто Б. комбинируют с салуретиками, гидралазином (апрессинном), резерпином.

**Показания.** Гипертонические кризы, резистентные к другим гипотензивным средствам; гипертонические кризы, сопровождающиеся левожелудочковой недостаточностью, ретинопатией, энцефалопатией или осложнившиеся кровоизлиянием в мозг.

**Противопоказания.** Инфаркт миокарда в острой стадии, тромбоз в системе мозговых артерий (в течение 2 мес), феохромоцитомы.

**Пентамин (Pentaminum).** Патентованные названия: Pendiomid и др. Химическое название: 3-метил-1,5-бис-(N,N-диметил-N-этиламмоний)-3-азапентана дибромид. Ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора.

**Ф-динамика см. Бензогексоний.**

**Применение.** В/м — по 25—50 мг (0,25—0,5 мл 5% раствора). Разовая доза не должна превышать 150 мг, а суточная — 600 мг. Дозу подбирают индивидуально в стационаре. Можно вводить 3—4 раза в день. В/в — 0,2—0,5 мл 5% раствора предварительно разводят в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Инфузию осуществляют медленно.

**Противопоказания см. Бензогексоний.**

**Камфоний (Camphonium) (Кн.).** Патентованные названия: Ostensin, Ostensol и др. Химическое название: N-(диметиламинопропил)-камфидина диодметилат. Ампулы 1% раствора по 1 мл, таблетки по 0,01 и 0,05 мг.

**Ф-динамика см. Бензогексоний.**

**Применение.** В/м — 1 мл 1% раствора. Внутрь начинают с 1/2 таблетки (0,005 мг) 2 раза в день, далее по 0,01 мг 2 раза в день.

**Показания:** тяжелые гипертонические кризы — в/м; облитерирующий эндартериит — внутрь; в качестве гипотензивного средства таблетки не применяют из-за побочных явлений.

**Противопоказания см. Бензогексоний.**

#### Преимущественно постганглионарные адреноблокаторы

К этой группе относят препараты раувольфии (резерпин и др.), гуанетидин и др. Механизм действия препаратов раувольфии сложный. Их рассматривают не только как преимущественно постганглионарные адреноблокаторы, но и как препараты,



воздействующие на вазомоторные центры гипоталамической области и продолговатого мозга. В настоящее время они являются гипотензивными средствами второго ряда, так как уступают по эффекту диуретикам,  $\beta$ -блокаторам и ряду вазодилататоров (миноксидил и др.).

Резерпин (Reserpinum) (Рп.). Патентованные названия: рауседил (Rausedyl), серпасил (Serpasil) и др. Представляет собой алкалоид, содержащийся в раувольфии (*Rauwolfia serpentina*). Химическое название: 3,4,5-триметоксibenзонат метилрезерпата. Таблетки по 0,1 и 0,25 мг. Ампулы по 1 мл 0,1% и 0,25% раствора (1 или 2,5 мг).

Ф-динамика. Рп. вмешивается в функцию гранул адренергических нейронов, разрушая места связи с адренергическими аминами. В результате происходит выход допамина и норадреналина в аксоплазму, где эти амины подвергаются разрушению под воздействием МАО. В итоге создается фармакологическая адренергическая блокада. Серотонин также выходит из мест хранения под влиянием Рп. Препарат, по-видимому, влияет и на синтез катехоламинов. Парасимпатический эффект Рп. несомненен как следствие снижения симпатической активности и проявляется в брадикардии, способности вызвать пептическую язву, повышении кислотности в желудке, увеличении моторики желудочно-кишечного тракта, миозе. Рп. влияет на запасы аминов не только в периферической, но и в ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер. Это также имеет значение в его гипотензивном эффекте. Действие на ЦНС обуславливает и такие нежелательные явления, как сонливость, депрессию (даже суицидальные поступки при длительном применении препарата). Рп. потенцирует депрессорное действие на ЦНС барбитуратов и алкоголя; предрасполагает к тяжелой гипотензии при хирургических вмешательствах и анестезии. Гипотензивный эффект Рп. постепенный — в течение нескольких недель, а после приема парентерально — в течение 2—4 ч.

Ф-кинетика недостаточно изучена. Рп. хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Применение. Внутрь — начиная с 0,1—0,25 мг/сут после еды и постепенно увеличивая дозу до 0,3—0,5 мг. Дальнейшее увеличение дозы нежелательно из-за возможности развития побочных явлений при длительном применении. После достижения гипотензивного эффекта через 10—14 дней дозу можно уменьшить. При отсутствии эффекта в течение 2 нед препарат следует отменить. Гипотензивный эффект можно усилить, комбинируя Рп. с диуретиками, вазодилататорами. В/м или медленно в/в — 0,5 или 2,5 мг, редко больше. При показаниях через каждые 4—12 ч.

Показания. Регулярное лечение гипертензии (путем перорального приема), купирование гипертонических кризов (в/м или в/в введение), тиреотоксикоз (в комбинациях с антитиреотоксическими веществами) — для урежения пульса; сердечная недостаточность (легкая форма с тахикардией) — в комбинации с сердечными гликозидами (прием внутрь).

Противопоказания. Тяжелая сердечная недостаточность, брадикардия, нефросклероз, выраженный церебральный атеросклероз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной



кишки, эпилепсия, паркинсонизм, депрессия. Сообщения о связи приема резерпина с распространением рака молочной железы в специальных исследованиях не подтвердились.

**Раунатин (Raunatinum) (Ру.).** Патентованное название. Другие патентованные названия: раувазан (Raувazan) и др. Представляет собой сумму алкалоидов (резерпин, серпентин, аймалин и др.) из корней раувольфии змеиной и других видов. Таблетки по 2 мг.

**Ф-динамика.** Гипотензивное действие обусловлено главным образом наличием резерпина. В меньшей степени, чем у резерпина, выражено влияние на ЦНС. Гипотензивный эффект наступает на 10—14-й день (медленнее, чем после приема резерпина).

**Применение.** Внутрь по 1—2 таблетки 2—3 раза в день. Гипотензивный эффект усиливается при комбинации с диуретиками и вазодилататорами.

**Показания.** Гипертоническая болезнь I и II стадии, умеренная синусовая тахикардия, невротические состояния, вегетососудистая дистония по гипертензивному типу.

**Противопоказания см. Резерпин.**

**Гуанетидина сульфат (Guanethidine sulfate) (ГС).** Патентованные названия: изобарин (Isobarin), октадин (Octadinum), санотензин (Sanotensin), исмелин (Ismelin) и др. Химическое название:  $\beta$ -(N-азоциклооктил)-этилгуанетидина сульфат. Таблетки по 25 мг.

**Ф-динамика.** По способности вызывать высвобождение и истощение катехоламинов в постганглионарных окончаниях симпатических нервов напоминает резерпин, однако в отличие от последнего не способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Блокирует высвобождение норадреналина из нервных окончаний при адренергической стимуляции и тем самым создает симпатическую блокаду. Это вызывает понижение АД с уменьшением венозного возврата к сердцу, угнетение симпатических рефлексов, контролирующих сопротивление и емкость в соответствующих сосудах.

Общее периферическое сопротивление слегка снижается в положении лежа и не увеличивается в вертикальном положении. В результате гипотензивное действие ГС усиливается при переходе в вертикальное положение, т. е. может возникнуть гипотония в ортостазе, при физической нагрузке, повышении окружающей температуры. Почечный кровоток и клубочковая фильтрация часто слегка понижаются. Секреция почками ренина не уменьшается, а активность ренина в плазме повышается даже у лиц с гипертензией с исходным низким уровнем ренина. Как и резерпин, ГС вызывает задержку натрия и воды. ГС также уменьшает содержание катехоламинов в миокарде, желудочно-кишечном тракте и в других тканях, где имеются их запасы. Гипотензивный эффект наступает через 4—7 дней, особенно заметен в утренние часы и при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Вследствие кумуляции препарата гипотензивный эффект может сохраняться 1—2 нед после отмены ГС.

Препарат может вызвать усиление инсулиновой гипогликемии. Поэтому его осторожно применяют при сахарном диабете со склонностью к гипогликемии.

**Ф-кинетика.** ГС только на 50% абсорбируется из кишечника и частично метаболизируется до того, как попадает в



системное кровообращение. Период полувыведения около 5 дней. Приблизительно половина ГС экскретируется (в основном почками) в неизмененном виде, а другая — в виде метаболитов. Для достижения стационарной концентрации ГС в плазме требуется около 15 дней (3 периода полувыведения), так как препарат постепенно кумулируется в организме. Поэтому изменение дозы назначаемого препарата должно проводиться, как правило, через интервал в 2 нед.

**Применение.** Начинают лечение с дозы 12,5 мг, принимаемой 1 раз в день. Далее через 5—7 дней увеличивают постепенно на 12,5 мг. Обычно достаточно 12,5—25 мг/сут. При тяжелой гипертонии суточную дозу повышают до 50—75 мг. Больным пожилого и старческого возраста дозу ГС уменьшают. Лечение ГС проводят на фоне диеты с ограничением натрия и в комбинации с диуретиками. Из-за взаимодействия нельзя сочетать ГС с приемом трициклических антидепрессантов (имизин, амитриптилин, фторацизин и др.), хлорпромазином (аминазином) и эфедрином.

**Противопоказания.** Резко выраженный атеросклероз, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, выраженная недостаточность функции почек, феохромоцитомы. За несколько дней перед операцией прием ГС должен быть прекращен.

#### α-Адреноблокаторы

По современным представлениям, существуют два подтипа α-адренорецепторов. Подтип I обладает наибольшим сродством к норадреналину, а подтип II — к 5-гидрокситирамину или к мезатону (фенилэфрину). Большая часть α-адреноблокаторов действует на оба подтипа: фентоламин, феноксibenзамин, тропафен, пирроксан и др. Препараты празозин\*, тримазозин\* отличаются от перечисленной выше группы тем, что селективно действуют на I подтип α-адренорецепторов.

**Ф-динамика.** Препараты, действующие на оба подтипа α-адренорецепторов, оказывают блокирующее влияние на передачу адренергических сосудосуживающих импульсов и вызывают расширение главным образом мелких кровеносных сосудов, артериол и прекапилляров. Из-за краткости гипотензивного действия α-адреноблокаторы применяют только при гипертонических кризах. Эти препараты также применяют с целью дифференциально-диагностической пробы при феохромоцитоме со стойкой гипертонией. Введение в/в 1 мл 0,5% раствора фентоламина или 1 мл 1% раствора тропафена при феохромоцитоме вызывает снижение АД через 2—5 мин на 35/20 мм рт. ст. и более с восстановлением через 15—20 мин. Однако может быть и ложноположительная проба, особенно если ее ошибочно проводят на фоне лечения резерпином и гаунетидином.

**Фентоламин (Phentolaminum).** Патентованные названия: регитин (Regitine) и др. По 1 мл 0,5% раствора (5 мг) в/в.

**Тропафен (Troparphenum).** По 1 мл 1% или 2% раствора п/к, в/м, в/в.

**Пирроксан (Pyrroxanum).** По 2—3 мл 1% раствора п/к или в/м.



Во время инъекции и в течение 1 1/2—2 ч после нее больной должен находиться в горизонтальном положении во избежание ортостатической гипотензии.

**Показания.** Гипертонический криз, проба для дифференциальной диагностики феохромоцитомы.

**Противопоказания.** Ишемическая болезнь сердца с приступами стенокардии, нарушения мозгового кровообращения, выраженная сердечная недостаточность.

**Празозин\*** (Prazosin) (Пр.). Химическое название: 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-квиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазин. Таблетки по 1; 2 и 5 мг; капсулы по 1 мг.

**Ф-динамика.** Действует как постсинаптический селективный  $\alpha$ -адреноблокатор на I подтип  $\alpha$ -рецепторов. Гипотензивный эффект Пр. не сопровождается повышением активности ренина или рефлекторной тахикардией. Снижение общего периферического сопротивления не сочетается с увеличением ударного выброса. Пр. не оказывает существенного влияния на функцию почек и электролитный метаболизм, и его применяют при гипертонии с нарушенной функцией почек. В дозе 1 мг Пр. вызывает такой же гипотензивный эффект, как 20—30 мг гидралазина, и в то же время вызывает меньше побочных явлений. При приеме Пр. возможен «феномен первой дозы» — развитие постуральной гипотензии вплоть до обмороков. Поэтому необходимо начинать лечение с небольшой дозы — 0,5—1 мг и тщательно контролировать реакцию больного, особенно на ортостаз. После первой дозы больной должен находиться в постели. Особенно выражена эта реакция в случаях сниженной концентрации натрия в крови вследствие диеты либо приема диуретиков. После отмены Пр. и последующего возобновления приема через 1 нед эффект первой дозы не наблюдается даже у больных, у которых он был ранее отмечен. При приеме Пр. возможно развитие ранней толерантности — на 3—4-й день, а также поздней толерантности через несколько недель лечения. Развитие последней связывают с подъемом уровня норадреналина в крови. Пр. значительно понижает легочное венозное давление, давление в правом предсердии и умеренно — легочное сосудистое сопротивление. Наилучший гипотензивный эффект отмечен у больных с исходно повышенным общим сосудистым сопротивлением. Важным отличием Пр. от  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков является его благоприятное влияние на липидный спектр плазмы крови: снижает уровень общего холестерина (ХС), общих триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов (низкой и очень низкой плотности). Одновременно увеличивает концентрацию ХС в липопротеидах высокой плотности, что связывают с антиатерогенным эффектом. Гипохолестеринемический эффект 4 мг Пр. иногда приравнивают к эффекту 1,6 г клофибрата. Пр. не влияет на уровень апопротеида А-1 или даже повышает его и не влияет на апопротеид В, что также связывают с антиатерогенным эффектом. Пр. потенцирует гипотензивный эффект тиазидных диуретиков и, возможно,  $\beta$ -адреноблокаторов, нивелируя при этом неблагоприятное действие последних на липидный обмен. Пр. не влияет на толерантность к углеводам и на метаболизм мочевой кислоты, поэтому его можно назначать, в частности, больным уремией, нужда-



ющимся в хроническом гемодиализе. Гипотензивный эффект сохраняется несколько дней после отмены Пр., что, возможно, связано с накоплением в крови фармакологически активных метаболитов Пр.

**Ф-кинетика.** Пр. по-разному абсорбируется у больных в зависимости от пищи и других индивидуальных особенностей. Биодоступность Пр. составляет 50% в связи с пресистемной элиминацией. Пик концентрации в плазме крови наступает в течение 2—3 ч и составляет после приема 2 мг Пр.  $26.8 \pm 1.8$  нг/мл. При длительном приеме Пр. происходит небольшое снижение среднего стационарного уровня концентрации в крови. Нижняя терапевтическая концентрация. Пр., по-видимому, равна 10 нг/мл. Сочетание Пр. с пропранололом не сопровождается фармакокинетическим взаимодействием. У части больных уровень концентрации Пр. в крови коррелирует с гипотензивным эффектом при курсовом лечении (в разовой дозе 2 мг и выше). При концентрации Пр. (после однократного приема) в интервале 5—20 нг/мл систолическое и диастолическое АД снижается на 10—30 мм рт. ст. Период полувыведения равен 1—3 ч, по возможно и 5—6 ч, однако гипотензивный эффект не связан с уровнем препарата в плазме и значительно более продолжителен. Пр. энергично метаболизируется в печени. Кажущийся клиренс Пр. равен 0,22—0,3 л/мин. Кажущийся объем распределения равен 40—50 л; более 90% его экскретируется с калом и 10% — с мочой и только 1—6% его экскретируется в неизмененном виде. Идентифицированы 3 из 4 метаболитов Пр., которые также обладают гипотензивной активностью.

Один из метаболитов Пр. [2-(1-пиперазинил)-4-амино-6,7-диметоксихиназолин], назовем его М-1, способен накапливаться в крови при длительном применении. Если Пр. практически полностью выводится в течение суток, то метаболит М-1 не выводится даже за 48 ч. При длительном приеме Пр. кажущийся клиренс его выше, чем при однократном приеме (0,52 л/мин против 0,3 л/мин). Концентрация метаболита М-1 при длительном приеме в 2 раза выше, чем Пр. После отмены Пр. концентрация неизмененного препарата быстро снижается, а концентрация метаболита остается длительно на том же уровне. Гипотензивный эффект метаболита М-1 составляет приблизительно 20% от активности Пр. Возможно, что именно сохранение высокой концентрации метаболита М-1 после отмены препарата обуславливает отсутствие «эффекта первой дозы» после возобновления лечения через 1 нед.

**Применение.** Пробная доза 0,5—1 мг перед сном. Далее лечение проводят по 1 мг 2—3 раза в день. Затем с интервалом 3 дня дозу можно постепенно увеличивать; следует избегать быстрого увеличения дозы. Обычная гипотензивная доза от 3 до 20 мг/сут (в 2—3 приема), но иногда 1—2 мг/сут. Если доза 15 мг недостаточна, можно добавить тиазидные диуретики и только затем увеличить дозу Пр. Поддерживающая терапия Пр.—1—2 приема в день. Полный гипотензивный эффект достигается через 4—6 нед, хотя первоначальная реакция наблюдается уже в первые 4—14 дней лечения. Пр. можно назначать как монотерапию при «мягкой» АГ. При необходимости, особенно при высокой АГ, можно комбинировать не только



с гипотиазидом, но и с пропранололом. Однако в отдельных случаях присоединение пропранолола может дать парадоксальный гипертензивный эффект.

**Показание.** Артериальная гипертензия.

**Противопоказания** не изучены; не сочетать с нифедипином из-за опасности резкой гипотензии вплоть до коллапса.

**Дигидрированные алкалоиды спорыньи (ДАС).** Основные алкалоиды спорыньи: эрготамин, эргометрин (синонимы: эргобазин, эргоновин) и группа эрготоксина (эргокристин, эргокорнин, эргокриптин). Эрготамин и алкалоиды группы эрготоксина являются пептидными производными лизергиновой кислоты. ДАС образуются путем присоединения к лизергиновой кислоте двух атомов водорода. Обладают  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом; вызывают вазодилатацию. ДАС являются антагонистами серотонина.

**Дигидроэргокристин (Dihydroergocristine)** представляет собой дигидроэрготоксина метансульфонат. Он содержится в таблетках в комбинации с другими гипотензивными препаратами по 0,5—1—2 мг<sup>1</sup>: синипресс, бринердин, кристепин и др.

**Показания.** ГБ, болезнь Рейно, мигрень, эндартериит, спазмы сосудов сетчатки.

**Противопоказания.** Гипотония, инфаркт миокарда, нарушения функции почек, пожилой возраст.

## **$\beta$ -Адреноблокаторы<sup>2</sup>**

Гипотензивное действие  $\beta$ -блокаторов пытаются объяснить влиянием на ЦНС, адреноблокадой нейронов, антирениновым действием, вторичным влиянием на снижение сердечного выброса и опосредованным действием через барорецепторы.

**Влияние на ЦНС.** В экспериментах на животных с введением  $\beta$ -адреноблокаторов в сонную либо в позвоночную артерии, а также в желудочки мозга и гипоталамус отмечен выраженный гипотензивный эффект. Большинство  $\beta$ -адреноблокаторов при длительном применении, безусловно, способны проникать в ЦНС, достигая постоянной концентрации в спинномозговой жидкости через 2 нед. Однако гипотензивный эффект свойствен и таким  $\beta$ -адреноблокаторам, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер в ЦНС (практолол, соталол). До настоящего времени нет доказательств, полученных в клинике, что у человека такой механизм действия действительно имеет значение в гипотензивном эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Адреноблокада нейронов** хотя и имеет место, но, по всей видимости, не играет основной роли в гипотензивном эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов. Известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы не вызывают гипотонию в ортостазе либо при нагрузке, что так характерно для средств, действующих путем блокады адренергических нейронов. Вместе с тем в ряде случаев (пиндолол и др.) отмечено снижение концентрации норадреналина в сыворотке крови, причем наблюдается корреляция этого эффекта с гипотензивным.

<sup>1</sup> См. с. 200.

<sup>2</sup> См. также главу IV.



Антирениновое действие — одно из наиболее дискуссионных. У здоровых людей и больных гипертонией  $\beta$ -адреноблокаторы понижают уровень активности ренина в плазме (АРП). Отмечено, что у больных с высоким уровнем АРП гипотензивный эффект препаратов (главным образом пропранолола) ассоциировался со снижением АРП.  $\beta$ -Адреноблокаторы оказывают гипотензивный эффект и при нормальном уровне АРП. Однако имеются доказательства против первичной роли ренина в гипотензивном действии  $\beta$ -адреноблокаторов: а) не обнаружено корреляции между снижением КД и исходным (до лечения) уровнем ренина в плазме; б) нет связи между снижением КД и изменением АРП у больных, которым, например, пропранолол дополнительно назначали к предшествующей терапии диуретиками, когда в ряде случаев АРП даже повышалась; в) контролируемые исследования показали одинаковый гипотензивный эффект после приема  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с низкой, нормальной и высокой АРП; г) небольшие дозы пропранолола (внутрь) вызывают снижение АРП, но при этом еще не обнаруживается гипотензивный эффект препарата; д) внутривенное введение пропранолола вызывает снижение АРП, но не оказывает гипотензивного действия; е) при применении  $\beta$ -адреноблокаторов отмечаются случаи гипотензивного действия на фоне подъема АРП; ж) различные  $\beta$ -адреноблокаторы (например, пиндолол и пропранолол) могут оказывать одинаковый гипотензивный эффект, тогда как снижение АРП более выражено при приеме пропранолола; з) в случаях, когда пропранолол оказывал выраженный гипотензивный эффект в сочетании со снижением АРП, антагонисты ангиотензина не вызывают снижения КД.

Сердечный выброс определяется сократимостью сердца и величиной венозного возврата. Оба этих гемодинамических параметра регулируются адренергическими механизмами и, следовательно, могут изменяться под влиянием  $\beta$ -адреноблокаторов. Между тем непосредственный и отдаленный гемодинамические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов бывают различны: сердечный выброс понижается в равной степени, а гипотензивный эффект и уменьшение периферического сопротивления только при длительном применении препаратов. Видимо, нет корреляции между повышением сердечного выброса в исходном состоянии (до лечения) и гипотензивным эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов. Между тем обоснованию назначения  $\beta$ -адреноблокаторов при гиперкинетических состояниях посвящено много исследований. По всей вероятности, собственно снижению сердечного выброса нельзя придавать определяющего значения в гипотензивном эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов, за исключением больных, получающих вазодилататоры. Изменения в объеме плазмы также не играют важной роли в гипотензивном эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов.

Опосредованное действие через барорецепторы. Гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов при умеренной гипертонии наступает быстро, а при более тяжелых гипертониях — на протяжении первых 2 нед. По-видимому, длительное применение пропранолола повышает чувствительность барорецепторов, которые у больных гипертонией в меньшей степени активны, чем



у здоровых лиц. Это может быть одним из механизмов действия  $\beta$ -адреноблокаторов при тяжелой гипертонии.

**Эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов.** Их относят наряду с диуретиками к гипотензивным средствам I порядка. Они способны при длительном приеме в адекватных дозах нормализовать давление у 40—50% и более больных в зависимости от тяжести заболевания. Однако чаще всего их приходится комбинировать с диуретиками.

**Влияние на липидный спектр.**  $\beta$ -Адреноблокаторы повышают уровень триглицеридов в сыворотке крови и одновременно уменьшают содержание холестерина (ХС) в липопротеидах высокой плотности (ЛВП). Это может рассматриваться как неблагоприятное действие на факторы риска ИБС. Возможно, что кардиоселективный  $\beta$ -блокатор метопролол и пиндолол не обладают таким влиянием на ЛВП. Неблагоприятным является и действие пропранолола в виде снижения содержания апопротеидов А-I и А-II в ЛВП. В то же время  $\beta$ -блокаторы повышают содержание ХС в липопротеидах очень низкой плотности, что оказывает атерогенное влияние.

**Влияние на простагландины** не совсем ясно. Например, резкое ослабление гипотензивного эффекта пиндолола при приеме противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты (по 0,5 г в день) вплоть до развития гипертензивной реакции пытаются объяснить связью между эндогенными простагландинами и гипотензивным (но не отрицательным хронотропным и инотропным) эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Влияние на функцию почек.**  $\beta$ -Адреноблокаторы значительно уменьшают скорость фильтрации в клубочках и почечный плазменный кровоток, по-видимому, вследствие блокады  $\beta_2$ -рецепторов в почках (за исключением надолола\* и др.).

Таким образом, механизм антигипертензивного действия  $\beta$ -адреноблокаторов остается неясным. По-видимому, он включает в той или иной степени в зависимости от конкретного препарата ряд факторов из перечисленных выше, а также еще неизвестные нам стороны действия  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Механизм, препятствующий раннему проявлению гипотензивного эффекта.**  $\beta$ -Адреноблокаторы оказывают гипотензивный эффект через несколько недель лечения. Раннему проявлению их гипотензивного эффекта препятствуют: высвобождение катехоламинов из надпочечников и медиаторов; вазоконстрикция в ответ на отрицательный инотропный эффект; системное преобладание активности пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов над  $\beta$ -рецепторами; подавление вазодилатации в результате блокады сосудистых  $\beta$ -адренорецепторов; задержка натрия и воды. Это может привести у 11% больных к раннему прессорному эффекту.

В дальнейшем при длительном приеме препаратов через 6—8 нед развивается отдаленный гипотензивный эффект, который поддерживается, по-видимому, усиленным высвобождением простагландинов ( $Pg E_2$ ) из стенок сосудов; уменьшением прессорного эффекта ангиотензина-II; снижением реабсорбции натрия и воды; уменьшением активности симпатической нервной системы, снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

**Пропранолол (Propranolol) (П.).** Патентованные названия:



индерал, анаприлин, обзидан, стобетин. Таблетки по 10 и 40 мг; ампулы по 1 мл (1 мг) и 5 мл (5 мг) 0,1% раствора. Капсулы пролонгированного действия по 160 мг.

Ф-динамика см. выше, а также главу «Антиангинальные средства».

Ф-кинетика см. главу «Антиангинальные средства». Корреляции между концентрацией П. в крови и гипотензивным эффектом нет. По-видимому, это зависит и от ряда фармакокинетических особенностей препарата: 1) связывания с белками плазмы, в частности с альбумином (50—60%) и  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином (25—35%), причем концентрация последнего широко варьирует в зависимости от различных факторов и состояния больного. Поэтому правильнее было бы определять корреляцию с гипотензивным эффектом свободного (не связанного с белком) П.; 2) наличия фармакологически активных метаболитов, в частности 4-гидрокси-пропранолола (составляет около 20% от неизмененного П.), а также конъюгата этого метаболита с серной кислотой — О-сульфата (также фармакологически активного соединения); от глюкуронида П., способного к кумуляции и взаимодействию с глюкуронилтрансферазой различных органов и тканей, в частности в миокарде (это приводит к локальному повышению концентрации препарата).

Применение (как гипотензивное средство). Назначают внутрь, постепенно увеличивая дозу через каждые 2 нед от 40 до 160—480 мг/сут, в 2 приема. Гипотензивный эффект выражен через 2—4 нед приема. Комбинация П. с гидралазином приводит к повышению концентрации П. в крови, что следует учитывать при выборе дозы. Часто П. комбинируют с тиазидными диуретиками.

Показание. АГ, особенно у лиц моложе 40 лет.

Противопоказание<sup>1</sup>. Относительным противопоказанием является возраст старше 60 лет.

Оксипренолол (Oxiprenolol). Патентованные названия: тразикор и др. Таблетки по 20 мг (см. также главу IV).

Применение (как гипотензивное средство). Назначают внутрь, постепенно увеличивая дозу с 60 до 420 мг, в 3 приема в течение дня.

Показания и противопоказания те же, что и для пропранолола.

Пиндолол\* (Pindolol). Патентованные названия: виксен, ЛБ-46. Таблетки по 5 мг; пролонгированного действия — по 15 мг. См. также главу IV.

Применение (как гипотензивное средство). Суточная доза для приема внутрь от 15 до 45 мг в 3 приема; таблетки пролонгированного действия — 2 раза в день. Разовая доза не должна превышать 20 мг. Иногда рекомендуют и одноразовый прием в день — 10—20 мг пиндолола. Гипотензивный эффект менее выражен, чем у пропранолола. Начало гипотензивного эффекта с 1-й недели, а максимальный эффект — через несколько нед (до 8 нед). Обычно назначают в комбинации с диуретиками, при этом дозу пиндолола снижают; можно комбинировать с метилдофа, гидралазином, празозином, гуанетидином. Благодаря

<sup>1</sup> См. с. 70, 71.



собственной симпатомиметической активности (ССА) препарат в отличие от пропранолола (без ССА) во время сна не вызывает избыточного снижения кровяного давления.

Показания и противопоказания те же, что и для пропранолола. Показан и больным АГ с почечной недостаточностью, однако во время гемодиализа дозу препарата следует уменьшить.

**Атеполол\*** (Atenolol) (Ат.). Патентованные названия: тенормин (Tenormin), 101-66082, атенол. Химическое название: 4-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси) фенилацетамид. Таблетки по 100 мг.

**Ф-динамика.**  $\beta$ -Адреноблокатор, обладающий кардиоселективностью. Лишен мембраностабилизирующих свойств и собственной симпатомиметической активности. Ат. следующим образом изменяет гемодинамические показатели: частота сердцебиений уменьшается в среднем на 14% независимо от дозы; сердечный выброс снижается независимо от частоты сердцебиений, так как ударный объем тоже снижается.

Давление в легочной артерии, а также конечное диастолическое давление в левом желудочке существенно не меняются, однако максимальная скорость подъема давления в левом желудочке значительно снижается. Потребление миокардом кислорода уменьшается. Системное сосудистое сопротивление увеличивается так же, как и сопротивление в системе легочной артерии. Ат. повышает эффективный почечный кровоток, но не изменяет клубочковой фильтрации даже при длительном применении. Ат. способен вызывать относительно длительный гипотензивный эффект — диастолическое давление остается сниженным в течение 24 ч после приема 100 мг препарата, тогда как урежение пульса (отрицательный хронотропный эффект) в покое и снижение систолического давления наблюдаются в течение 60 мин. При физической нагрузке Ат. урежает сердцебиения в течение 24 ч. Гипотензивный эффект Ат. обусловлен не только  $\beta$ -адреноблокирующим действием. При непродолжительном применении (1 нед) он находится в связи с исходной величиной активности ренина плазмы — более выражен при первоначально высокой активности. При длительном приеме (более 1 мес) гипотензивный эффект Ат. не зависит от исходной величины активности ренина плазмы.

Ат. удлиняет синусовый цикл, рефрактерный период, замедляет проводимость в атриовентрикулярном узле. Тормозит адгезию тромбоцитов. По сравнению с резерпином и метилдофой значительно в меньшей степени ухудшает психомоторные навыки, связанные с вождением автомобиля.

**Ф-кинетика.** После приема внутрь абсорбция Ат. неполная. Пик концентрации в крови после приема внутрь 100 мг наступает через 2—4 ч. У больных АГ концентрация Ат. в крови зависит от массы тела и клиренса креатинина. Так, при суточной дозе 75—600 мг концентрация Ат. в крови при снижении клиренса креатинина от 75 до 50 (мл·мин)/1,73 м<sup>2</sup> колеблется в пределах 0,25—2 мкг/мл. Период полувыведения у лиц с нормальной функцией почек равен почти 6 ч (5,7 ч), а при сниженной фильтрационной функции почек увеличивается до 20,6 ч.



Применение. Внутрь по 100—200 мг в сутки (в один или два приема). При тяжелой гипертонии суточная доза может быть увеличена до 400 мг. Для усиления гипотензивного эффекта Ат. можно комбинировать с диуретиками либо с 10—20 мг нифедипина 2 раза в день. У больных с сердечной недостаточностью следует комбинировать Ат. с сердечными гликозидами.

Показания. АГ, стенокардия.

Противопоказания те же, что для пропранолола. Несмотря на кардиоселективность, осторожно назначать при бронхоспазмах. Не следует резко отменять. Не рекомендуется назначать при беременности.

Метопролол\* (Metoprolol) (Мп.). Патентованные названия: селокен (Seloken), беталок (Betaloc), лопрезор (Lopresor), Н-93/26; GG-P-2175. Химическое название: 1-изопропиламино-3-[p-(2-метоксиэтил)-фенокси]-2-пропранол. Таблетки 50 и 100 мг.

Ф-динамика. Мп. является  $\beta_1$ -селективным (т. е. кардиоселективным) адреноблокатором. Подобно пропранололу не обладает частичной агонистической активностью, а мембраностабилизирующие свойства выражены слабо. Подобен атенололу. Однократный или длительный прием Мп. вызывает уменьшение частоты сердечбиений (в том числе при физической нагрузке) и сердечного выброса при неизменном ударном объеме у людей как с нормальным, так и с повышенным артериальным давлением. Однократное введение Мп. внутрь приводит к снижению только систолического давления. Однако при больших дозах (150—450 мг) в течение 3—4 нед значительно снижается и диастолическое давление. Гипотензивный эффект Мп. после приема внутрь наступает через 15 мин, достигает максимума через 2 ч и продолжается по крайней мере 6 ч. Гипотензивный эффект не коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. В дозе 450 мг значительно понижает систолическое давление во время физической нагрузки. При длительном приеме Мп. снижает общее периферическое сопротивление; может уменьшить выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка.

Ф-кинетика. Мп. быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. В результате первого прохождения через печень 50% принятой внутрь дозы достигает системного кровообращения. В плазме Мп. мало связан с альбумином сыворотки (12%). Период полувыведения составляет 3—4 ч у большинства больных. Интенсивно подвергается биотрансформации и экскретируется преимущественно через почки, причем только 3% в неизменном виде. Мп. не имеет фармакологически активных метаболитов. Пик концентрации после однократного приема 50 мг составляет 35—125 нг/мл, при длительном приеме в тех же дозах — 33—246 нг/мл. Средняя терапевтическая концентрация Мп. в плазме 50—100 нг/мл. В эритроцитах крови концентрация Мп. на 20% выше, чем в плазме. Кажущийся объем распределения Мп. — 5,6 л/кг, что обусловлено низкой степенью связи препарата с белками плазмы.

Применение. Начальная доза (при гипертонии) по 50 мг утром и вечером, далее в зависимости от эффективности разовую дозу можно увеличить до 100—200 мг. Можно комбини-



ровать Мп. с диуретиками и периферическими вазодилататорами. Лицам пожилого возраста доза Мп. должна быть уменьшена и предпочтителен прием 1 раз в день.

**Показания.** ГБ: по 50—200 мг 1—2 раза в день эффективен почти у 60% больных легкой и средней тяжести заболевания. Стенокардия: доза 50 мг 3 раза в день, затем ее увеличивают при необходимости до 100 мг 2—3 раза в день.

**Противопоказания.** Сердечная недостаточность, синусовая брадикардия. Следует осторожно назначать при бронхоспазмах, бронхитах, бронхиальной астме (не более 100 мг/сут), а также при тяжелом течении сахарного диабета.

**Соталол\*** (Sotalol) (Сл.). Патентованное название: Sotacor и др. Химическое название: 4-(2-изопропиламино-1-гидрокси-этил)-метанесульфонанимид гидрохлорид. Таблетки по 160 мг.

**Ф-динамика.** Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор пролонгированного действия без собственной симпатомиметической активности, не оказывает кардиодепрессивного действия. Отрицательный хронотропный эффект при физической нагрузке коррелирует с концентрацией Сл. в плазме. Гипотензивный эффект разовой дозы продолжается 12—24 ч. Частота сердечных сокращений уменьшается на 31—33%, систолическое давление в положении лежа—на 21—26%, диастолическое—на 24—30%. Гипотензивный эффект не зависит от активности ренина плазмы.

**Ф-кинетика.** Быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность почти 100%. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2—3 ч. Сл. почти не связывается с белками плазмы крови. Период  $t_{1/2}$ —около 15 ч. Снижение концентрации Сл. происходит в две фазы: быструю (3—7 ч) и медленную (7—48 ч). При приеме 160 мг 2 раза в день терапевтические концентрации от 1,1 до 1,9 мкг/мл.

**Применение.** По 160 мг 1 раз в день в течение 2 нед; далее дозу увеличивают до 160 мг 2 раза в день либо 320 мг 1 раз в день. Максимальная доза 480 мг/день. Можно комбинировать Сл. с гипотиазидом 25 мг/день.

**Показания.** ГБ; эссенциальный тремор; гипертиреозидизм.

**Противопоказания.** Бронхиальная астма, тяжелая аллергия, сердечная недостаточность, гипотензия, полная атриовентрикулярная блокада. Нельзя сочетать с анестетиками, некоторыми психотропными средствами (потенцирование  $\beta$ -адреноблокады, в частности ингибиторами МАО).

**Метипранолол\*** (Metipranolol) (Мт.). Патентованное название: Trimerpanol. Химическое название: 3,5,6-триметил-4-ацетоксифеноксил-3-изопропиламино-2-пропранол. Таблетки по 40 мг.

**Ф-динамика.** Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор. По своему действию напоминает пропранолол. По  $\beta$ -адреноблокирующему действию в 4 раза более активен чем пропранолол. По отрицательному инотропному эффекту в 8 раз слабее пропранолола. Начало гипотензивного действия через 1—2 ч после приема препарата внутрь. Отрицательный хронотропный эффект Мт. продолжается 10 ч.

**Ф-кинетика.** Период полувыведения равен 3 ч.



Применение. В качестве гипотензивного средства назначают 10 мг 2 раза в день. Через недельный интервал дозу можно увеличить. Максимальная суточная доза обычно 80 мг. В качестве антиангинального и антиаритмического средства по 10—20 мг 3—4 раза в день. Мт. содержится в комбинированных таблетках.

Противопоказания те же, что и для пропранолола.

Пенбутолол\* (Penbutolol) (Пн.) Патентованное название: Vaptressin. Химическое название: 1-tert-бутил-амино-3-(2-циклопентилфенокси)-пропан-2-оле сульфат. Представляет собой левовращающий энантиомер. В капсуле либо таблетке по 20 или 40 мг.

Ф-динамика. Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор с умеренно выраженной собственной симпатомиметической активностью. Гипотензивный эффект начинается в течение 2-недельного лечения; полный эффект — через 6—8 нед. Пн. почти не влияет на частоту сердечных сокращений. Способен повысить уровень триглицеридов в плазме крови. Антиаритмический эффект слабо выражен. Пн. удлиняет атриовентрикулярную проводимость. Для предупреждения синдрома отмены следует уменьшать дозу в течение 2 нед.

Ф-кинетика. Пн. почти на 100% абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность — около 100%. Кажущийся объем распределения равен 0,3 л/кг. Пн. не метаболизируется при первом прохождении через печень. Общий клиренс составляет 350 мл/мин. Период полуэлиминации равен в среднем 2 ч (1—3 ч). В крови Пн. содержится в виде свободного препарата и глюкуронида. Свободный Пн. достигает пика концентрации через 1—2 ч; его константа элиминации  $0,45 \text{ ч}^{-1}$ , а  $t_{1/2\beta}$  — 1,6 ч. Глюкуронид Пн. достигает пика концентрации через 5,75 ч; его константа элиминации —  $0,045 \text{ ч}^{-1}$ ,  $t_{1/2\beta}$  — 16,5 ч. Свободный Пн. не кумулируется в организме. Глюкуронид Пн., по-видимому, не переходит в свободный Пн. Элиминация Пн. в основном происходит через почки (90%), причем на 50—70% в виде глюкуронида. Полная экскреция Пн. после отмены происходит через 10 дней, но удлиняется при тяжелой почечной недостаточности. Фармакологически активен только Пн., но не его метаболиты (в частности, 4'-гидроксипенбутолол).

Применение. Внутрь 40 мг 1 раз в день в утренние часы. Через 3—6 нед дозу можно увеличить до 80 мг 1 раз в день. Дальнейшее увеличение дозы обычно не приводит к возрастанию эффекта. Поддерживающая доза — 20 мг в день.

Показания. АГ, гиперкинетический синдром, синусовая и суправентрикулярная тахикардия.

Противопоказания. Атриовентрикулярная блокада I—III степени; брадикардия (менее 50 в 1 мин); сердечная недостаточность; гипотензия; кардиогенный шок, бронхиальная астма, хронический бронхит, эмфизема легких.

Гипотензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов может быть усилен путем комбинации: с диуретиками, периферическими вазодилататорами, метилдофа и  $\alpha$ -блокаторами.

Надолол (Nadolol) — см. главу «Антиангинальные средства».



## $\alpha$ - и $\beta$ -Адреноблокаторы

Лабетолол\* (Labetolol) (Лт.). Патентованные названия: тран-дат и др. Химическое название: [5(1-гидрокси)-2-[(1-метил-3-фенил-пропил)-амино]-этил]-салициламид. Таблетки 100 и 200 мг; ампулы 100 мг (20 мл).

Ф-динамика. Лт. в 2—7 раз менее активен, чем фентоламин как  $\alpha$ -адреноблокатор, и в 5—18 раз менее активен, чем пропранолол как  $\beta$ -адреноблокатор. Он конкурентный антагонист в отношении вазоконстрикторного эффекта норадреналина и сосудорасширяющего эффекта изопrenalина. Тормозит развитие тахикардии и подъем АД во время физических нагрузок. Соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности при приеме внутрь 1:3, а при в/в введении — 1:7. В дозе 400 мг/сут Лт. значительно снижает АД и поддерживает его на этом уровне. Отмечена хорошая корреляция между концентрацией Лт. в плазме и фармакологическим эффектом при приеме 400 мг препарата. Лт. снижает периферическое сосудистое сопротивление, вызывает снижение активности ренина плазмы. Препарат может вызывать снижение уровня альдостерона в плазме, но только при высоком исходном уровне ангиотензина II. Повышает уровень калия в плазме. Экскреция норадреналина во время приема Лт. не изменяется. Гипотензивный эффект усиливается при комбинации с диуретиками. При этом активность ренина плазмы возрастает. Это указывает на независимость гипотензивного эффекта Лт. от активности ренина плазмы. При в/в введении 1—2 мг/кг Лт. быстро купирует гипертонический криз. После в/в введения отмечается небольшая тахикардия. Способность Лт. в отличие от пропранолола быстро понижать АД при в/в введении указывает на то, что гипотензивный эффект в большей степени зависит от  $\alpha$ -адреноблокирующих свойств Лт. При приеме внутрь Лт. вызывает гипотензию в ортостазе, что зависит от  $\alpha$ -адреноблокады. Но уже через 1 мес приема Лт. эти явления проходят (не проявляется  $\alpha$ -адреноблокада). В то же время  $\beta$ -адреноблокада сохраняется. При этом гипотензивный эффект уменьшается. Лт. не влияет на скорость клубочковой инфильтрации и плазменный почечный кровоток. Препарат не вызывает побочного седативного эффекта.

Ф-кинетика. Лт. быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта; пик концентрации в плазме отмечается через 2 ч после приема внутрь и составляет 32—165 нг/мл. В плазме крови почти 50% Лт. находятся в связанном с белком состоянии. После в/в введения пик концентрации наступает через 2 мин —  $5710 \pm 1230$  нг/мл и уже через 8,5 мин снижается до  $575 \pm 28$  нг/мл. Следовательно, после в/в введения Лт. быстро покидает плазму крови и поступает в ткани. Период полувыведения 3—5 ч; он не изменяется при почечной недостаточности. В моче обнаружены 2 основных метаболита в виде конъюгатов, в частности О-фенил глюкуронид, который не обладает  $\beta$ -блокирующим свойством.

Применение. В/в — 100—125 мг (0,5—1—2 мг/кг) либо единичным болюсом (не менее 1 мин, причем можно повторять болюсы с интервалом 5 мин), либо медленно в виде капельной инфузии. Для этого 200 мг (2 мл) разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы до 200 мл;



в/в инфузию проводят со скоростью 2 мг/мин до достижения желаемого эффекта (обычно вводят за сутки 50—200 мг). Внутрь—в суточной дозе 300 мг в течение недели (по 100 мг 3 раза в день после еды), далее с интервалом 1 нед дозу можно постепенно увеличивать—максимально до 2000—2400 мг/сут. Если суточная доза больше 1200 мг, то ее разделяют на 4 приема. Предлагается и такая схема приема внутрь: начальная доза по 100 мг 3 раза в день; далее через 1 нед по 200 мг 2 раза в день; далее через 1 нед—по 300 мг 2 раза в день, далее через 1 нед по 400 мг 2 раза или по 300 мг 3 раза в день, далее через 1 нед по 400 мг 3 раза в день. Лт. можно комбинировать с диуретиками, а при сопутствующей стенокардии—и с  $\beta$ -адреноблокаторами.

**Показания.** Гипертонический криз (в/в), контролирование АД у больных ГБ (внутрь), феохромоцитомы (800—6400 мг в день); умеренно выраженная левожелудочковая недостаточность (в/в).

**Противопоказания.** Абсолютные не установлены. Больным с сердечной недостаточностью Лт. назначают после предварительной дигитализации и приема диуретиков. Не следует назначать Лт. при резистентности больного к препаратам наперстянки, при атриовентрикулярной блокаде. Необходимо с осторожностью назначать при склонности к бронхоспазмам (при бронхоспазме, возникшем во время лечения Лт., купировать атропином). Не назначать в первые 3 мес беременности.

#### ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Можно выделить следующие группы препаратов, вызывающих вазодилатацию: 1) прямые вазодилататоры; 2) антагонисты кальция; 3) блокаторы постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Здесь будут рассмотрены только прямые вазодилататоры и антагонисты кальция.

#### Артериолярные вазодилататоры

Препараты этой подгруппы—гидралазин, дназоксид, миноксидил, фентоламин, тропафен и ряд новых (пинацидил\*, эндралазин\*)—понижают общее периферическое сопротивление прямым действием на артериолы. Емкость венозных сосудов не изменяется. По-видимому, они не действуют через адренергические механизмы, а вмешиваются на субклеточном уровне в процесс сокращений гладких мышц прекапиллярных артериол. Вследствие расширения артериол увеличиваются сердечный выброс, частота сердечбиений и сила сокращений миокарда. Это сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде. В результате могут развиваться симптомы коронарной недостаточности: стенокардия и даже инфаркт миокарда у больных ИБС. Под влиянием возрастающей симпатической активности увеличивается секреция ренина, поэтому вазодилататоры стараются комбинировать с  $\beta$ -адреноблокаторами. Артериолярные вазодилататоры вызывают задержку натрия и воды, вторичный альдостеронизм и нарушение внутрисердечной гемодинамики. В связи с



этим при длительном назначении препаратов их следует комбинировать с диуретиками.

Апрессин (Apressinum), гидралазин (Hydralazine) (Гл.). Патентованные названия: апрессолин (Apressoline), депрессан (Depressan) и др. Химическое название: 1-гидразинофталазин. Таблетки и драже по 0,01 и 0,025 г (за рубежом 0,05 и 0,1 г; ампулы по 20 мг в 1 мл).

Ф-динамика<sup>1</sup> Гл. расширяет в первую очередь артериолы и мелкие артерии, но одновременно уменьшает диаметр крупных артерий (например, плечевой) в отличие от дилтиазема и изосорбида динитрата, которые вызывают их дилатацию. Гл. дает гипотензивный эффект постепенно даже после в/в введения; через 15—20 мин учащение сердцебиений и увеличение силы сокращения миокарда возникают не только рефлекторно (в ответ на снижение АД), но и вследствие прямого кардиостимулирующего действия через  $\beta$ -адренорецепторы. Вызывая «гипердинамическое» состояние, Гл. может привести к значительному подъему давления в легочной артерии, что небезразлично для больных с митральным пороком сердца, а также вызвать обострение ИБС (см. выше). Препарат, по-видимому, обладает антиагрегационными свойствами благодаря торможению образования тромбосана.

Ф-кинетика. Гл. хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (86%). Максимальная концентрация его в крови — через  $1/2$ —4 ч после приема внутрь, а небольшое количество препарата определяется в крови и через 24 ч. При совместном приеме с пропранололом возрастает биодоступность и соответственно в 2 раза концентрация последнего в крови. Метаболизм Гл. происходит путем гидроксилирования, конъюгации с глюкуроновой кислотой, а также N-ацетилирования. Только небольшая часть Гл. экскретируется в неизменном виде (15%). Клиренс Гл. составляет 5—9 л/мин,  $t_{1/2\beta}$  после в/в введения составляет 0,8 ч. Известны фенотипы людей с медленным (50%) и быстрым ацетилированием. При медленном ацетилировании концентрация Гл. бывает выше, чем при быстром, что объясняет в этих случаях токсичность препарата. Предварительное определение у больных «статуса ацетилирования» позволяет индивидуально дозировать Гл.

После приема внутрь период полувыведения  $t_{1/2\beta}$  Гл. составляет 2,2—2,3 ч, а конъюгата Гл.—3—4 ч. В течение 5 дней после однократного приема 100 мг Гл. экскретируется 96,5% принятой дозы: 86%—с мочой и 10,5%—с фекалиями. Между концентрацией неизмененного Гл. и гипотензивным эффектом нет корреляции (гипотензивный эффект более продолжительный). Возможно, это обусловлено связыванием Гл. с рецепторами, а также обратным превращением конъюгата Гл. с высвобождением свободного препарата.

Применение. Внутрь—начиная с 10—25 мг 2—4 раза в день и постепенно увеличивая дозу через 2—4 дня до достижения гипотензивного эффекта. Обычная суточная доза 100—200 мг/сут, максимально допустимая 400 мг/сут. Обычно одно-

<sup>1</sup> См. выше характеристику подгруппы, а также с. 249.



ременно назначают  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол в суточной дозе 80—240 мг и/или диуретики — 25—50 мг гидрохлортиазида в день. Больным ИБС  $\beta$ -адреноблокаторы и Гл. должны назначаться 3—4 раза в день. В/м или в/в — по 10—20 мг при гипертоническом кризе; можно повторять введение через 2—6 ч.

Показание. АГ (в том числе и для купирования криза).

Противопоказания. *Абсолютные:* ранее выявленная идиосинкразия к Гл., рассеянная красная волчанка. *Относительные:* язва желудка, периферическая невропатия, состояния, при которых противопоказаны  $\beta$ -адреноблокаторы, активные «аутоиммунные» процессы, ИБС (если больным нельзя назначить  $\beta$ -адреноблокаторы), резко выраженный атеросклероз церебральных сосудов.

Диазоксид\* (Diazoxide) (Д.). Патентованные названия: гиперстат (Hyperstat), ойдемин (Eudemine). По химическому строению напоминает тиазидные диуретики. Химическое название: 3-метил-7-хлор-1,2,4-бензотиадiazин-1,3-диоксид. Ампулы по 20 мл (300 мг). Таблетки по 50 мг под названием «Eudemine».

Ф-динамика. Является недиуретическим тиазидным производным. В/в введение больным гипертонией вызывает быстрое падение систолического и диастолического давления при увеличении сердечного выброса и некоторой тахикардии. АД обычно не падает ниже нормальных границ. Ортостатическая гипотония не развивается. Д. действует на сосудистое сопротивление (артериолы), а не емкостные сосуды (венулы и вены). Максимальный гипотензивный эффект наступает через 2—5 мин после в/в введения Д. и продолжается 2—24 ч, в 80% случаев — 3 ч. В отличие от тиазидных диуретиков Д. вызывает задержку натрия и воды. У больных с сердечной недостаточностью может вызвать отеки, хорошо поддающиеся действию тиазидных диуретиков. Снижает скорость клубочковой фильтрации, тормозит экскрецию мочевой кислоты в канальцах. Является сильным релаксантом матки.

Ф-кинетика. Д. в плазме энергично связывается с белком (90%), поэтому в/в введение должно быть быстрым. Гипотензивный эффект зависит от дозы, введенной в/в. Метаболизируется около 60% Д, остальная часть экскретируется с мочой в неизмененном состоянии.

Применение. При гипертонических кризах 75—300 мг Д. вводят в/в быстро — в течение 10—30 с. Максимальная разовая доза до 600 мг. В/в вливания Д. можно повторять при необходимости до 4 раз в течение суток. Иногда рекомендуют начинать с 75 мг в/в, а при отсутствии эффекта вводят в/в 150 мг через каждые 5 мин. Тогда больные, как правило, получают 300—600 мг и очень редко 1200 мг Д. При почечном заболевании, когда связывание Д. с белком снижается, следует уменьшить дозу вводимого препарата.

Показания. Купирование гипертонических кризов.

Противопоказания. Расслаивающая аневризма сердца; при почечной недостаточности следует назначать с осторожностью.

Миноксидил\* (Minoxidil) (М.). Химическое название: 6-амино-1,2-дигидро-1-гидрокси-2-имино-4-пиперидино-пиримидин. Таблетки по 1 мг.



**Ф-динамика.** По своему действию М. подобен гидралазину, однако более эффективен как гипотензивное средство. Не изменяет венозный возврат к сердцу и не приводит к повышению рефлекторной симпатической активности, поэтому не вызывает ортостатической гипотонии. Приводит к увеличению минутного объема, причем ударный объем возрастает в большей степени, чем частота сердечбиений. Снижает сопротивление в периферических сосудах большого круга кровообращения и в меньшей степени в легочных артериолах. Увеличивает секрецию ренина и катехоламинов, вызывает вторичный гиперальдостеронизм и задержку натрия и воды. Гипотензивный эффект М. проявляется после приема препарата внутрь и четко выражен в первые 5 дней лечения. В случаях злокачественного течения АГ может вызвать исчезновение ишемических и геморрагических очагов (либо уменьшить их выраженность) на глазном дне, улучшить азотовыделительную функцию почек.

**Ф-кинетика** недостаточно изучена. М. в значительной степени метаболизируется. Его период полувыведения около 4 ч. Однако М. и его метаболиты, видимо, накапливаются в сосудистой стенке, поэтому фармакодинамический эффект значительно более продолжителен. М. эффективен при приеме 2 раза в день.

**Применение.** Внутрь, начиная с 1—2,5 мг 2 раза в день, с последующим постепенным увеличением суточной дозы через каждые 3 дня до 40 мг (максимально). При отсутствии эффекта можно комбинировать М. с пропранололом (80—480 мг) и диуретиками, а в случаях сердечной недостаточности вместо пропранолола комбинировать с клонидином.

**Показание.** АГ, особенно при злокачественном течении.

**Противопоказания.** Осторожно при почечной недостаточности из-за опасности задержки жидкости, не поддающейся коррекции диуретиками. Часто дает побочные явления<sup>1</sup>.

### Артериолярные и венозные вазодилататоры

**Натрия нитропруссид (Sodium nitroprusside) (НН).** Патентованное название: ниприд (Nipride). Химическое название: sodium nitrosylpentacyanoferrate. Ампулы, содержащие по 50 мг препарата.

**Ф-динамика.** Гипотензивный эффект НН при в/в введении обусловлен периферической вазодилатацией и снижением периферического сопротивления, а также прямым действием на сосудистую стенку артериол (и венозной системы). Прием препарата внутрь не оказывает гипотензивного действия. При длительной в/в инфузии гипотензивный эффект наблюдается в первые минуты (2—5 мин), однако после окончания введения НН прекращается через 1—3 мин, и АД через 5—15 мин возвращается к исходному уровню. Степень снижения АД зависит от скорости введения и концентрации НН в крови. Препарат может вызвать гипотонию в ортостазе из-за увеличения венозного объема крови. Гипотензивный эффект сопровождается учащением сердечбиений без увеличения нормального

<sup>1</sup> См. с. 335.



сердечного выброса (в отличие от диазоксида). При умеренном снижении АД у больных инфарктом миокарда с клинической картиной шока и сниженным сердечным выбросом давление наполнения левого желудочка понижается, а ударный объем и сердечный выброс увеличиваются. Работа сердца при остром инфаркте миокарда улучшается. Это обосновывает применение НН при сердечной недостаточности, отеке легких или в ранней стадии шока. Почечный кровоток и клубочковая фильтрация не изменяются, а секреция ренина увеличивается. Однако активация ренин-ангиотензинной системы не играет значительной роли в механизме действия НН. Больные с АГ более чувствительны к НН, чем больные с нормальным КД.

Фармакологическое действие НН обусловлено группой  $\text{Fe}-\text{NO}$ , которая в 500—1000 раз более активна в отношении понижения АД, чем нитритная группа ( $\text{NO}_2$ ). Накопление тиоцианидов в крови после приема НН может вызвать явления гипотиреоидизма при длительном введении препарата (например, в течение 21 дня).

**Ф-кинетика.** В присутствии эритроцитов НН медленно переходит в цианид, возможно, путем взаимодействия атомов железа с сульфгидрильными группами эритроцитов. В печени фермент роданаза превращает цианиды в тиоцианиды. Однако тиоцианистая оксидаза в эритроцитах окисляет тиоцианиды обратно в цианиды. Почечный клиренс тиоцианидов обычно очень низок и еще более понижается при почечном заболевании.

Период полувыведения тиоцианата (конечного метаболита НН) составляет 4—7 дней при нормальной и значительно дольше при нарушенной функции почек. При концентрации тиоцианата в плазме крови более 0,1 г/л возникают тяжелые побочные явления. В связи с этим концентрацию тиоцианата надо поддерживать на субтоксическом уровне, особенно при длительном введении и у больных с почечной недостаточностью. Пик концентрации тиоцианидов отмечается в течение 45 мин после начала постоянной инфузии. Некоторая степень клеточной гипоксии, обусловленной аккумуляцией цианида, отмечается при быстром введении в дозе 0,3—1 мг/кг.

Важно помнить, что НН чувствителен к свету и водный раствор его нестабилен. Свежий раствор имеет слегка коричневатый оттенок, при стоянии темнеет. Следует беречь свежий раствор от света.

**Применение.** Начальная доза для больных, не получающих других гипотензивных средств, должна быть 0,5—1,5 мкг/(кг·мин) в/в. Средняя доза составляет 3 мкг/(кг·мин) [от 0,5 до 8 мкг/(кг·мин)] и не должна превышать 1,5 мг/кг. При введении такой дозы диастолическое давление может снизиться на 30—40% и на таком уровне сохраняться во время инфузии. Если больной находится на другой гипотензивной терапии, то доза НН должна быть снижена. Как правило, в/в введение НН должно быть прекращено, если при скорости введения 8 мкг/(кг·мин) гипотензивного эффекта не наблюдается в течение первых 10 мин инфузии.

НН должен вводиться в/в только в разбавленном виде:  
1) 50 мг НН растворяют предварительно в 500 мл 5% раствора декстрозы. Тогда в 1 мл (17 капель или 50 микрокапель) содер-



жится 100 мкг (1 капля содержит около 6 мкг; 1 микрокапля — 2 мкг); 2) 50 мг НН растворяют в 250 мл 5% раствора декстрозы. Тогда в 1 мл (17 капель или 50 микрокапель) содержится 200 мкг (1 капля содержит около 12 мкг; 1 микрокапля — около 4 мкг); 3) 50 мг НН растворяют в 1000 мл 5% декстрозы. Тогда 1 капля содержит около 3 мкг, а 1 микрокапля — около 1 мкг. В ходе лечения НН для большего удобства дозирования можно заменять один из растворов другим.

Гипотензивный эффект наступает очень быстро и прямо коррелирует с дозой вводимого НН, что требует постоянного мониторингирования АД и желательно специального устройства — микрокапельницы с регулятором. Средняя доза НН при сердечной недостаточности или остром инфаркте миокарда равна 70 мкг/мин (от 20 до 200 мкг/мин). Больным гипертонией часто требуются более высокие дозы — 500 мкг/мин. Обычно инфузию НН начинают со скоростью 10 мкг/мин и затем увеличивают на 10 мкг/мин каждые 5 мин до достижения желаемого эффекта. Если при скорости 80 мкг/мин все же нет гипотензивного эффекта, то скорость инфузии начинают увеличивать уже по 20 мкг через каждые 5 мин. После достижения эффекта можно уменьшить скорость введения до 3—5 мкг/мин (2—3 капли в 1 мин). После прекращения введения НН кровяное давление повышается. Поэтому во время купирования гипертонического криза с помощью НН следует назначить внутрь гипотензивный препарат. При рефрактерной артериальной гипертензии иногда назначают длительные инфузии (по 4—10 ч) НН ежедневно по 50 мг в течение 4—5 дней на фоне предшествующей гипотензивной терапии. Начиная в/в с 0,5 мкг/(кг·мин), затем скорость инфузии постепенно увеличивают, добиваясь, чтобы АД стабилизировалось в течение 5—7 мин на уровне на 25—30% ниже исходного. Средняя скорость инфузии 2,5 мкг/(кг·мин), максимальная — 4,5 мкг/мин. При рефрактерной сердечной недостаточности в/в инфузию проводят в течение 12 ч, редко до 60—72 ч непрерывно.

Показания. Гипертонический криз, рефрактерная к обычной терапии артериальная гипертензия, расслаивающая аневризма аорты, острая левожелудочковая недостаточность, рефрактерная хроническая сердечная недостаточность, особенно на фоне лечения диуретиками, например при ИБС, кардиомиопатии, митральной и аортальной недостаточности. Однако при обструктивных клапанных поражениях (митральном или аортальном стенозе) НН неэффективен. При остром инфаркте НН может улучшить гемодинамику, способствовать уменьшению размера инфарктирования, хотя есть опасность ухудшения коронарного кровообращения при значительном падении АД. В хирургической практике НН используют для контролируемой гипотензии с целью уменьшения кровотоковости при операциях. Иногда применяют при синдроме Рейно для ослабления вазоспастической симптоматики и при отравлениях спорыньей.

Противопоказания. Коарктация аорты, артериовенозные шунты. Дозы для детей не уточнены.



## Венозные вазодилататоры

К ним относят препараты, действующие преимущественно на венозный тонус. Они увеличивают венозную емкость, уменьшают венозный возврат к сердцу, снижают давление в малом круге кровообращения и давление заполнения левого желудочка. У больных гипертонической болезнью эти препараты — нитроглицерин, молсидомин — применяют редко. В основном их используют как антиангинальные средства, при остром инфаркте миокарда (нитроглицерин в/в) (см. главу «Антиангинальные средства»).

## Антагонисты кальция

Эти препараты близки к вазодилататорам, но представляют отдельную группу препаратов, влияющих на «медленные кальциевые каналы» в мембранах клеток (см. главу «Антиангинальные средства»). В качестве гипотензивных средств используют нифедипин, верапамил, тиапамил\* и форидон\*.

**Нифедипин (Nifedipine) (Нф).** Патентованные названия: коринфар (Corinfar), адалат (Adalat). Драже по 10 мг.

**Ф-динамика** (гипотензивного эффекта). При сублингвальном приеме вызывает значительное падение как систолического, так и диастолического давления: через 10 мин — на 12%, через 30 мин — на 22%, через 50—60 мин — систолического на 62% и диастолического на 48%. При этом рефлекторно возрастает частота сердечных сокращений. Первые дозы Нф. при сублингвальном приеме оказывают быстрое диуретическое и натрийуретическое действие. Однако при длительном приеме внутри диуретический эффект отсутствует, а может иметь место задержка жидкости. Гипотензивный эффект при длительном приеме связывают, в частности, с уменьшением сопротивления в почечных сосудах. Скорость гломерулярной фильтрации и почечного плазменного кровотока почти не изменяется. Экскреция мочевой кислоты увеличивается (в отличие от действия  $\beta$ -блокаторов и диуретиков вызывающих гиперурикемию), причем тем больше, чем более уменьшается сопротивление в почечных артериях. По-видимому, скорость экскреции мочевой кислоты связана с экскрецией электролитов. Нф. повышает уровень норадреналина в плазме на 60%, не изменяя уровень адреналина.

**Ф-кинетика** см. главу «Антиангинальные средства».

**Применение:** 1) сублингвально по 10—20 мг (1—2 драже); эффект начинается через 30 мин и продолжается 3 ч и более; 2) внутрь по 20 мг и более 3 раза в день, особенно в комбинации с пропранололом (80—120 мг 2 раза в день), атенололом (100 мг 1 раз в день). Максимальная разовая доза — 50 мг. При длительном применении в случаях задержки жидкости можно сочетать с приемом гипотиазида (25—50 мг 1 раз в неделю).

**Показания.** Гипертонический криз (сублингвальный прием), стабильная АГ (длительный прием внутрь, можно с  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками); злокачественная гипертония; болезнь Рейно.

**Противопоказания** см. «Антиангинальные средства»



## ДИУРЕТИКИ

В гипотензивной терапии диуретики для приема внутрь используют самостоятельно либо чаще всего в комбинации с другими гипотензивными лекарственными средствами. Точный механизм гипотензивного эффекта диуретиков неизвестен. По химическому строению группа диуретиков неоднородна (табл. 13).

Таблица 13

Распределение диуретиков в зависимости от химического строения и суточные дозы, применяемые при гипотензивной терапии

| Непатентованное название                            | Суточная доза, мг |
|---|-------------------|
| <b>Производные бензотиазида</b>                     |                   |
| Гидрохлортиазид (дихлортиазид, гипотиазид)          | 12,5—50           |
| Бендрофуметиазид *                                  | 2,5—5             |
| Бутизид *   | 5                 |
| Циклопентиазид *                                    | 0,5               |
| Метолазон *   | 2,5—5             |
| Политиазид *  | 1—2               |
| Трихлорметиазид *                                   | 2—4               |
| <b>Производные бензола и бензамидосульфонидами</b>  |                   |
| Хлорталидон   | 15—25             |
| Клопамид  | 10—20             |
| Индапамид *   | 2,5               |
| Мефрузид *  | 25                |
| Ксипамид *  | 20—40             |
| <b>Производные сульфамойлхиназолина</b>             |                   |
| Квинетазон *  | 50                |
| <b>Производные аминосульфонил бензойной кислоты</b> |                   |
| Фуросемид   | 20—40             |
| Буметанид *   | 1                 |
| <b>Производное дихлорфеноксиуксусной кислоты</b>    |                   |
| Этакриновая кислота (урегит)                        | 50                |

В гипотензивной терапии наиболее часто используют (по наиболее принятой в клинике классификации) следующие диуретики: тиазидные диуретики, диуретики петли Генле и калийсберегающие<sup>1</sup>.

**Тиазидные диуретики.** Их раннее гипотензивное действие (в первые 2—3 дня) является результатом уменьшения объемов внеклеточной жидкости и плазмы, минутного объема и общего обменного натрия, т. е. следствием большого натрийуреза и диуреза, у людей без каких-либо признаков сердечной недоста-

<sup>1</sup> Подробно о препаратах см. с. 235.



точности. При длительном их применении (уже через 2 нед) объем плазмы и содержание натрия в организме могут возвращаться к норме, сердечный выброс может стать даже выше исходного. В этих условиях (к 3—4-й неделе) явно снижается периферическое сопротивление адекватно наблюдаемому гипотензивному эффекту за счет снижения содержания натрия в гладкомышечных волокнах и в соединительной ткани сосудистой стенки, уменьшения реакции сосудов на прессорные эффекты ангиотензина II и норадреналина. Следовательно, стойкий гипотензивный эффект диуретиков обусловлен преимущественно не изменением объема жидкости в организме. Значение очень небольшого постоянного дефицита натрия в организме неясно, так как это не отражает в достаточной степени содержания натрия в сосудистой стенке. Например, небольшие дозы диуретиков могут в достаточной степени снизить АД без значительного изменения в балансе электролитов. После прекращения длительного приема тиазидных диуретиков быстро развивается синдром отмены, характеризующийся подъемом общего содержания натрия и воды в организме, а также объема плазмы выше нормальных уровней. Это может быть следствием значительного повышения активности ренина плазмы во время приема диуретиков. Вместе с тем АД возвращается к исходному уровню значительно медленнее. Тиазидные диуретики расслабляют гладкую мускулатуру периферических артериол. Они обладают важными для больных гипертензией свойствами: пропорционально понижают как систолическое, так и диастолическое давление, поддерживают или даже увеличивают сердечный выброс. Они редко и только при длительном применении вызывают ортостатическую гипотонию вследствие снижения венозного тонуса. Тогда гипотиазид следует заменить на клопамид (бринатальдикс), который в отличие от всех других диуретиков увеличивает венозный тонус; можно добавить также препараты спорыньи.

Тиазидные диуретики не вызывают больших изменений регионарного кровотока, к ним почти не развивается толерантность, их можно комбинировать со многими другими гипотензивными средствами. Особенно чувствительны к терапии диуретиками, по-видимому, больные с низкой активностью ренина плазмы (около 20% всех больных гипертензивной болезнью). Тиазидные диуретики и диуретики петли Генле вызывают у больных АГ и несколько реже при сердечной недостаточности гипокалиемию (менее 3,5 мэкв/л). Например, при ежедневном приеме диуретиков в течение 2 лет у 29% больных АГ уровень калия в плазме крови может быть ниже 3,4 мэкв/л, а у 7% — ниже 3 мэкв/л. При этом важен не только абсолютный уровень калия в плазме крови, но его динамика, изменение отношения внутри- и внеклеточного содержания калия под влиянием диуретиков. Гипокалиемия бывает временной на 1—3-й неделе приема диуретиков. Стойкое изменение уровня калия в плазме крови на 0,3 мэкв/л и более должно корректироваться соответствующими мерами. Гипокалиемия вызывает повышение возбудимости миокарда, аритмии (желудочковые экстрасистолы, особенно при приеме дигиталиса) вплоть до фибрилляции желудочков у больных инфарктом миокарда, получавших ранее диуретики. Она вызывает и повышение КД из-за снижения активности  $\text{Na}^+$  —



$K^+$ -зависимого АТФ-азного «насоса», что приводит к уменьшению выхода натрия из клетки. Следствием этого является повышение внутриклеточного содержания кальция и повышение сократительного тонуса гладких мышц сосудистой стенки.

Для предупреждения гипокалемии при длительном применении диуретиков рекомендуется: а) снизить потребление с пищей натрия до 2 г (88 мэкв) в день, а больным сердечной недостаточностью еще в большей степени; б) снизить дозу тиазидного диуретика, например гипотиазида, до 25 мг/сут (с увеличением дозы риск гипокалемии возрастает); в) комбинировать тиазидные диуретики и диуретики петли Генле с калийсберегающими триамтереном или амилоридом. Однако триамтерен и амилорид, так же как и хлорид калия, по-видимому, не приводят к повышению содержания внутриклеточного калия и не оказывают влияния на спонтанную предсердную и желудочковую эктопическую активность; г) больше употреблять богатые калием и бедные натрием низкокалорийные продукты: салат, томаты, шпинат, грейпфруты, абрикосы и др.; д) препараты калия (хлорид калия, панангин, аспаркам) дополнительно назначают при значительном снижении концентрации калия в плазме крови.

Выбор тиазидных диуретиков зависит не от их гипотензивного эффекта или даже побочных явлений, а от периода полувыведения и, следовательно, продолжительности действия. При интенсивной терапии тиазидными диуретиками больным гипертензией назначают короткодействующие препараты (гидрохлортиазид, циклометиазид, бензтиазид) 2 раза в день, тогда как долгодействующие нетиазидные (хлорталидон, оксодолин) — только 1 раз в день.

Тиазидные диуретики через 3 мес лечения и более повышают уровень триглицеридов на 26% и холестерина на 43% в липопротеидах очень низкой плотности; уровень апопротеида А-I повышают на 16% (не меняя уровень апопротеинов А-II и В.) в плазме крови, а также увеличивают активность липопротеидной липазы в жировой ткани (через 2 нед и более).

Повышение уровня общего холестерина плазмы крови под влиянием приема диуретиков на 5—10% ассоциируется со снижением ожидаемого эффекта в отношении профилактики ИБС среди больных АГ на 50%. Между тем у лиц моложе 50 лет тиазидные диуретики повышают уровень общего холестерина в среднем на 22 мг%, тогда как у лиц старше 50 лет — всего на 5 мг%. Следовательно, для лиц старше 50 лет тиазидные диуретики при АГ имеют определенное преимущество по сравнению с лицами моложе 50 лет. У больных сахарным диабетом диуретики могут вызвать гипергликемию, кетоацидоз, гиперосмолярную некетоацидотическую кому. Тиазидные диуретики не следует назначать при азотемии, так как они при хронической почечной недостаточности повышают азотемию. Таким больным лучше назначать фуросемид. Диуретики действуют как синергисты при назначении клонидина, резерпина,  $\beta$ -адреноблокаторов, празозина, ганглиоблокаторов и др., способствуя, в частности, выведению из организма избытка натрия, который задерживают почти все гипотензивные средства.

Диуретики петли Генле. К ним относят фуросемид, этакриновую кислоту, бринальдикс. Их ранний гипотензивный эффект



обусловлен подавлением реабсорбции воды и электролитов в петле Генле, уменьшением объема внеклеточной жидкости, минутного объема, снижением реакции на прессорные эффекты ангиотензина II и норадреналина. Особенности этих диуретиков являются способность вызвать значительный диурез и непродолжительность гипотензивного эффекта, что обосновывает прием их 2 раза в день. У больных с почечной недостаточностью они более эффективны, чем тиазидные. Однако этакриновая кислота менее показана при хронической почечной недостаточности из-за частых побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, метеоризм, потенциальная ототоксичность).

**Калийсберегающие диуретики.** К ним относят стероидный препарат спиронолактон, птеридиновый препарат триамтерен, пиазиновое производное амилорид и производное имидазолидина — азоламин. По механизму действия спиронолактоны являются конкурентными антагонистами альдостерона (минералокортикоида). Триамтерен и амилорид влияют на проницаемость натрия в почечных канальцах и уменьшают секрецию в них калия. Они неконкурентны, т. е. независимы от действия минералокортикоидов. Азоламин сочетает эффекты первых двух подгрупп. В гипотензивной терапии эта группа диуретиков имеет только вспомогательное значение. Они способны также вызвать нежелательную гиперкалиемию, особенно при сердечной недостаточности и сниженной почечной перфузии.

**Применение диуретиков при гипертонической болезни (общие схемы).** Возможны 3 схемы применения диуретиков: однократового, прерывистого и непрерывного [по Шхвацабая И. К., Некрасовой А. А., 1984]. 1. Однократовый прием внутрь или парентерально для быстрого выведения избытка жидкости из сосудистого русла (уменьшить внутрисосудистый объем) и тканей (уменьшить интерстициальный, внутриклеточный объемы). Назначают мощные диуретики: фуросемид, этакриновую кислоту. Показания: острые состояния — гипертонический криз с явлениями энцефалопатии, сердечная астма. 2. Прерывистый прием: а) прием диуретиков по 2—4 дня подряд с последующим перерывом 2—3 дня; б) однократный прием 2 раза в неделю. Назначают «умеренные диуретики», но с более продолжительным эффектом, гипотиазид (эффект продолжается 6—7 ч) или клопамид, бринальдикс (эффект до 12 ч и дольше). Преимущество такого приема: не развивается гипокалиемия, если больной находится на обогащенной калием диете. И все же пожилым людям, при значительной почечной недостаточности приходится добавлять калийсберегающие препараты (триамтерен). При склонности к гипергликемии, отягощенной наследственности по диабету вместо гипотиазида назначают фуросемид по той же схеме. Показания: основное гипотензивное лечение или дополнительное средство при назначении других гипотензивных средств, коррекция нарушений водно-электролитного обмена при АГ в сочетании с предменструальным синдромом, в период климакса, при сопутствующих нарушениях функции гипоталамуса. 3. Непрерывный прием. Назначают обычно малые дозы гипотиазида (25—50 мг/сут) или других «умеренных диуретиков». Для профилактики гипокалиемии их комбинируют с триамтереном



по 50—100 мг/сут или амилоридом по 5—10 мг/сут. Показания: а) лабильная или стабильная гипертензия так называемых натрий-зависимых или объемзависимых форм гипертонической болезни, т. е. связанная с дефектом обратной реабсорбции натрия в нефроне или с нарушением активного либо пассивного транспорта моновалентных катионов через мембраны гладкомышечных волокон сосудистой стенки и других тканей; б) сопутствующая АГ избыточная масса тела, когда имеется задержка натрия и воды вследствие первичного нарушения водно-электролитного обмена центрального генеза; в) вторичные нарушения водно-электролитного обмена вследствие нарушения функции почек или гормональных изменений на поздней стадии заболевания ГБ.

Для выявления так называемых натрийзависимых или объемзависимых форм гипертонической болезни можно использовать следующие тесты:

— *тест с ограничением приема натрия с пищей* до 3—4 г/сут. У таких больных в первые 6—10 дней развивается суточный натрийурез из-за потери его из тканей или натриевых депо. На 10—14-й день систолическое давление снижается максимально на 20—30 мм рт. ст., диастолическое — на 10—15 мм рт. ст. Больные теряют массу тела. Недостаток теста — трудно создать длительную низкую гипонатриевую диету не только в амбулаторных, но и в стационарных условиях;

— *тест определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС)* и степень его снижения после 3 дней приема фуросемида в суточной дозе 60—120 мг. При этом суточный диурез должен возрасти на 150—200% по сравнению с исходным. ПВЧПС определяют по методике Хенкина, модифицированной А. А. Некрасовой и соавт. (1984): а) готовят набор разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях от 0,003 до 2% (5,5—342 мэкв/л); б) в утренние часы (8—10 ч) до еды и курения наносят на переднюю треть языка по 1 капле раствора начиная с меньшей концентрации. За порог ПВЧПС принимают наименьшую концентрацию, при которой исследуемый ощущал вкус соли; г) тест повторяют 3—4 раза до получения совпадающих ответов. Определение ПВЧПС проводят до и через 3 дня приема фуросемида (Ф). Можно выделить 3 ПВЧПС: низкий — при  $24 \pm 2$  мэкв/л, средний —  $71 \pm 3,1$  мэкв/л, высокий —  $159 \pm 7,9$  мэкв/л хлорида натрия. В первые 2—3 дня пребывания в стационаре наблюдается прямая и достоверная связь между ПВЧПС и величиной натрийуреза после Ф. Однако пребывание на диете с ограничением соли и потеря запасов натрия приводят к обострению чувствительности вкусовых рецепторов к соли и развитию «солевого аппетита». При исходно высоком ПВЧПС и значительной степени его снижения после 3 дней приема Ф. ( $\Delta = 44 \pm 8,8$  мэкв/л) может наблюдаться более выраженное снижение среднего АД ( $\Delta = 27 \pm 1,8$  мм рт. ст.).

— *тест чувствительности к фуросемиду (Ф)*. В первый день назначают Ф. по 40 мг 2 раза в день (80 мг/сут). Если суточный диурез возрос на 200%, то на 2—3-й день дозу Ф. снижают до 60 мг/сут; при меньшем диурезе (менее 150%) — повышают до 120 мг. Тест положительный при снижении среднего АД (диастолическое давление  $+ \frac{1}{3}$  пульсового) по сравнению с



исходным ( $\Delta AD_{cp}$ ) на 10 мм рт. ст. и более. Данные теста коррелируют с гипотензивным эффектом курсового лечения диуретиками. Дополнительно к такому тесту на 3-й день можно исследовать активность ренина плазмы крови (АРП). В случаях высокой АРП ( $9,7 \pm 1,0$  нг/мл) эффект диуретиков ниже, чем при низкой АРП ( $6,1 \pm 0,9$  нг/мл). Тест с Ф. может быть положительным при стабильной гипертонической болезни (II стадия) у 70% больных, а рефрактерность к диуретикам выявлена у 30% больных.

Длительная монотерапия диуретиками эффективна при лабильной или стабильной ГБ у 50—60% больных. С увеличением срока приема гипотиазида чувствительность к нему может возрасти, что требует снижения дозы. Толерантность к диуретикам может иногда развиваться при длительном приеме из-за слишком резкого уменьшения водных объемов в организме. У больных тогда отмечается жажда; резкое обострение вкусовой чувствительности к соли; падение в основном систолического давления; подъем (возможно, компенсаторный) диастолического давления. В этих случаях необходимо уменьшить дозу диуретика и добавить хотя бы на 2—3 нед нифедипин (коринфар). Гипотензивный эффект часто восстанавливается.

Длительный прием диуретиков может привести к нежелательным эффектам: 1) активации симпатической нервной системы — появлению тахикардии в покое и в ортостазе, потливости. В этих случаях полезно добавить небольшие дозы адреноблокаторов; 2) снижению венозного тонуса (чаще вызывает гипотиазид) — развивается ортостатическая гипотензия. Таким больным следует заменить гипотиазид на клопамид (бринальдикс), который в отличие от остальных диуретиков повышает венозный тонус, либо присоединить препараты спорыньи (дигидроэрготоксин и т. п.).

#### ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ

К ним относят лекарственные средства различного механизма действия. Наибольшее практическое значение имеют ингибиторы фермента, превращающего (конвертирующего) ангиотензин I в ангиотензин II (каптоприл и др.). Определенный интерес представляют средства антисеротонинового действия типа кетансерина\*.

**ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА, КОНВЕРТИРУЮЩЕГО АНГИОТЕНЗИН I В АНГИОТЕНЗИН II (ИФКА-I).** Система ренин — ангиотензин — альдостерон (CРАА) тесно вовлечена в регуляцию сосудистого тонуса, главным образом через гомостаз натрия. Октапептид ангиотензин II (A-II) образуется в результате действия конвертирующего (превращающего) фермента на неактивный предшественник — декапептид ангиотензин I (A-I). A-II вызывает сужение артериол, способствует повышению симпатической активности, задержке натрия как прямо через почечный механизм, так и благодаря высвобождению альдостерона. Гипертензия и сердечная недостаточность характеризуются повышенным периферическим тонусом, нарушением экскреции натрия и воды. Участие в этом CРАА не совсем ясно, так как при гипертензии



применяют диуретики и вазодилататоры, которые могут вызвать стимуляцию СРАА. Противоположен по направленности новый подход в лечении гипертензии и сердечной недостаточности с помощью ИФКА-I. Тем самым тормозится отщепление от декапептида А-II двух аминокислот гистидиниллейцина и одновременно ингибируется инактивация вазодилаторного пептида брадикинина, являющегося мощным активатором простагландинов. Первым ИФКА-I был пептидный препарат тепротид для парентерального введения (не нашел применения). Большой интерес вызывают два препарата этой группы: каптоприл\* и более пролонгированный препарат эналаприл (МК 421)\*. Оба препарата снижают уровень А-II и альдостерона в плазме крови и соответственно влияют на активность ренина плазмы (АРП) крови. И все же гипотензивный эффект обусловлен не только снижением уровня А-II, так как при инфузии экзогенного А-II эффект каптоприла не полностью купируется. По-видимому, ИФКА-I действуют также через брадикинин, простагландины, симпатическую нервную систему. Например, торможение деградации брадикинина вызывает прямое усиление вазодилатации, стимуляцию образования простагландина Е, что еще больше усиливает вазодилатацию. Однако вовлечение кининов и простагландинов в эффект ИФКА-I не доказано, так как: а) каптоприл эффективен у больных не только с высокой, но и с низкой активностью СРАА; б) торможение инактивации брадикинина не настолько повышает его уровень в плазме, чтобы обеспечить значительный гипотензивный эффект; в) есть сомнения в существенной роли калликреин-кининовой системы в регуляции КД.

Гипотензивный эффект ИФКА-I потенцируется диуретиками, которые стимулируют СРАА. Такая комбинация ИФКА-I с диуретиками эффективна у больных, резистентных к обычной гипотензивной терапии.

Каптоприл, по-видимому, влияет на КД (но не на частоту сердечных сокращений) также и через опиатные рецепторы, так как антагонист опиатных рецепторов налоксан препятствует гипотензивному эффекту препарата. Каптоприл не влияет на почечный кровоток или скорость гломерулярной фильтрации, но вызывает нефротический синдром вследствие мембранозного гломерулонефрита, особенно при предшествующей протеинурии и поражении почек.

Известны следующие гемодинамические эффекты каптоприла: ЧСС не изменяет или урежает; сердечный выброс умеренно повышает; системное сосудистое сопротивление снижает; легочное венозное давление, давление в правом предсердии, легочное сосудистое сопротивление снижает.

Эналаприл малеат (Enalapril maleat)\* мало изучен. Он, возможно, в несколько раз активнее каптоприла и его активность ИФКА-I сохраняется в течение 24 ч на 25% и более. Эналаприл является неактивным «пролекарством». После абсорбции из желудочно-кишечного тракта он деэстерифицируется в печени с образованием фармакологически активной диацидной формы. Этим объясняют отдаленное начало и пролонгированный эффект препарата. Эналаприл назначают по 10—30 мг 1 раз в сутки длительно, особенно при умеренной низкорениновой гипертензивной болезни.



**Каптоприл\*** (Captopril) (Кт.). Патентованные названия: капто-тен и др. Химическое название: D-3-меркапто-2-метилпропаноил-пролин. Таблетки по 25 и 50 мг.

**Ф-динамика** (см. также выше). Гемодинамический эффект Кт. подобен  $\alpha_1$ -постсинаптическому адреноблокатору празозину. Кт. снижает уровень А-II в крови на периферии, но не ясно, подавляет ли он внутрипочечное образование А-II, что может влиять на тонус афферентных и эфферентных артериол, а также на реабсорбцию натрия в канальцах. Кт. вызывает увеличение переносимости физических нагрузок, снижает двойное произведение (частота пульса, умноженная на систолическое давление) в конце физической нагрузки. У больных сердечной недостаточностью Кт. вызывает гипотензию, но они переносят ее удовлетворительно. Редко отмечают гипотензия в ортостазе или рефлекторная тахикардия. Подавляя секрецию альдостерона, Кт. вызывает повышение концентрации калия в плазме. Поэтому его нельзя назначать вместе с калийсберегающими диуретиками. В начальных стадиях сердечной недостаточности бывает полезной не ингибирование, а стимуляция СРАА, поэтому в этих случаях не ясна целесообразность назначения Кт.

**Отмечены 3 фазы в гипотензивном эффекте Кт.:** первая — начальное снижение АД; вторая — подъем АД до исходного и сохранение такого плато АД в течение 4—6 дней; третья — повторное стабильное снижение АД, превосходящее эффект в первой дозе. Следовательно, в первые 2 нед дозу Кт. не следует повышать. Причина трехфазного эффекта Кт. неясна.

При стабильной АГ препарат снижает АД на 20—25%, а в случаях комбинации с диуретиками — на 25—30%. При злокачественном течении АГ он способен уменьшить явления гипертонической энцефалопатии; снижает АГ при хроническом диффузном гломерулонефрите, при хронической почечной недостаточности, даже в ряде случаев при неэффективности предшествующего гемодиализа; при АГ у больных склеродермией. Кт. через 5—9 мес лечения, возможно, уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

**Ф-кинетика.** После приема внутрь Кт. быстро метаболизируется. В крови обнаруживается свободный Кп. с периодом  $t_{1/2}$ , равным 1,06 ч, и общий Кт. (сюда включают также его метаболит дисульфид Кт.), который в течение 4 ч дает плато; остаточные количества имеются в течение 8 ч. Гипотензивный эффект Кт. не коррелирует с его концентрацией в крови. Через 1 ч после приема внутрь 25 мг Кт. концентрация свободного препарата  $94 \pm 20$  нг/мл, а площадь под кривой концентрация—время для свободного Кт. составляет  $249 \pm 37$  (нг·ч)/мл, а общего Кт. —  $2348 \pm 330$  (нг·ч)/мл.

**Применение.** По 25 мг 3 раза в день в течение 2—3 нед. Только затем при отсутствии эффекта дозу увеличивают в среднем до 150 мг/сут. Максимальная суточная доза 450 мг. Предпочтительнее малые дозы Кт. комбинировать с диуретиками, а при тахикардии — с  $\beta$ -адреноблокаторами.

**Показания.** Тяжелая стабильная АГ (как ГБ, так и симптоматическая почечная, при склеродермии); злокачественное течение АГ, в том числе с гипертонической энцефалопатией.



**Противопоказания.** Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.

### ПРЕПАРАТЫ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ

В лечении гипертонической болезни используют новые препараты необычного сочетанного действия: призидалол\* —  $\beta_1$ -адреноблокатор и вазодилататор; урапидил\* —  $\alpha_1$ -адреноблокатор и  $\alpha_2$ -пресинаптический адреностимулятор; препарат D-2343 —  $\alpha_1$ -адреноблокатор и  $\beta_2$ -адреноблокатор.

**Призидилол\* (Prizidilol) (Пз.).** Патентованные названия: ВМ-12434, SK-92657. Химическое название: гидразино-пиридазин. Таблетки по 50 и 200 мг.

**Ф-динамика.** Оказывает  $\beta_1$ -адреноблокирующее и вазодилатирующее действие на прекапилляры. КД при гипертонической болезни понижает на 23% через 5 ч после разового приема 600 мг Пз. Гипотензивный эффект сохраняется до 12 ч после разовой дозы. Пз. оказывает умеренный отрицательный хронотропный эффект в течение первых 2 ч (преобладает  $\beta$ -блокада). Позже — через 2—12 ч —  $\beta$ -блокирующий и вазодилатирующий эффекты взаимно уравновешены. Пз. является конкурентным  $\beta_1$ -блокатором. Гипотензивный эффект обусловлен снижением общего периферического сопротивления на 17—23%.

**Ф-кинетика.** Как производное гидразина является как будто субстратом для N-ацетилтрансферазы. Однако одинаково эффективен у «медленных» и «быстрых» ацетиляторов, что косвенно указывает на венозный гипотензивный эффект ацетилированных метаболитов. После приема 600 мг Пз. максимальная концентрация в крови через  $2,5 \pm 0,5$  ч составляет  $885 \pm 189$  нг/мл. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) равен  $4,4 \pm 0,4$  ч. Площадь под кривой концентрация—время равна  $4116 \pm 888$  (мкг·ч)/л. Различия в максимальной концентрации Пз. у больных после приема одной и той же дозы составляют 1:15, что не связано с типом ацетилирования. Элиминация проходит через печень с выраженным «эффектом первого прохождения» и внепеченочным путем. Только около 2% от принятой дозы Пз. выделяется с мочой в неизменном виде. Значительная продолжительность гипотензивного эффекта не коррелирует с коротким  $t_{1/2}$ .

**Применение.** Начинают с 50 мг 2 раза в день, через каждые 2 нед суточную дозу можно увеличивать на 100 мг. Максимальная суточная доза 1000 мг.

**Показания.** ГБ, в том числе осложнившаяся почечной недостаточностью. Наиболее показан при умеренной АГ.

**Противопоказания** изучаются.

### ДРУГИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

**Алкалоиды барвинка малого.** Патентованные названия: девинкан (Devincan), винкамин (Vincamin), винкапан (Vincapanum), винкатон (Vincaton). Таблетки по 5 и 10 мг.

**Ф-динамика.** Наряду с гипотензивным действием оказывают слабое седативное и сосудорасширяющее действие. Влияют



преимущественно на сосуды мозга. По механизму действия сходны с резерпином, но уступают ему по эффективности. Гипотензивный эффект наблюдается на 6—10-й день лечения.

**Применение.** Внутрь по 5—10 мг 2—3 раза, затем 3—4 раза в день.

**Показания.** Умеренная гипертония, особенно лабильные формы, церебральная форма.

**Противопоказания** не установлены.

**Дибазол (Dibazolum) (Д.).** Патентованные названия: Bendazoli hydrochloridum и др. Химическое название: 2-бензилбензимидазола гидрохлорид. Ампулы по 1, 2 и 5 мл 0,5% и 1% раствора; таблетки по 0,02; 0,002; 0,003 и 0,004 г.

**Ф-динамика.** Оказывает гипотензивное, сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. Уменьшает регионарные спазмы и устраняет местные расстройства кровообращения, главным образом в головном мозге и сердце. Уменьшает нагрузку на сердце, увеличивает объемную скорость коронарного кровотока, улучшает почечный кровоток. Оказывает стимулирующее нервнотрофическое воздействие. Гипотензивный эффект Д. дает только при кризах.

**Применение.** При гипертонических кризах вводят в/в или в/м 2—4 мл 1% раствора либо 4—8 мл 0,5% раствора. Д. можно сочетать с приемом резерпина и гипотиазида. При церебральной форме гипертонической болезни иногда назначают таблетки, содержащие дибазол (папазол и т. п.), однако существенный гипотензивный эффект возможен при сочетании с другими средствами.

**Показания.** Гипертонический криз. Как вспомогательное средство при церебральной форме гипертонической болезни.

**Противопоказания** четко не установлены. Лицам пожилого возраста следует назначать Д. на фоне сердечных гликозидов из-за опасности уменьшения сердечного выброса.

**Арфонад (Arfonadum),** триметафана камзилат (Trimetaphan camsilate) (ТК). Патентованное название: тиофан (Tiophanum). Химическое название: D-3,4-(1,3-добензил-2-кетонимидазолида)-1,2-триметилентиофанний d-камфорсульфонат. Ампулы по 5 мл 5% раствора (250 мг).

**Ф-динамика.** Оказывает сильное, но непродолжительное ганглиоблокирующее действие, а также спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру сосудов. Гипотензивный эффект наступает на 1—2-й минуте и продолжается всего 10 мин после прекращения вливания.

**Применение.** Инфузия в/в длительно по 1—15 мг/мин. Обычно вводят в виде 0,05—0,1% раствора в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида. Начинают с 30—50 капель в 1 мин с постепенным увеличением до 120 капель в 1 мин.

**Показания.** Изредка для купирования гипертонических кризов, при управляемой гипотонии, в анестезиологии.

**Противопоказания.** Склонность к аллергическим реакциям.



## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Такие препараты призваны уменьшить количество применяемых таблеток, так как при лечении больных АГ часто назначают несколько гипотензивных средств одновременно. Однако, несмотря на ожидаемые положительные качества таких комбинированных составов, они имеют ряд существенных недостатков: а) фиксированное увеличение суточной дозы одновременно всех составных частей не всегда оправдано, а между тем больные часто переходят от меньшего к большему числу таблеток; б) побочные явления одного препарата не всегда хорошо уравновешены эффектом другого, особенно при приеме большого числа таблеток в течение суток; в) распространенное применение таких препаратов в качестве рутинных средств находится в противоречии с индивидуальным подбором основных гипотензивных средств; в частности, затрудняется индивидуальное изменение дозировки основного препарата и подбор вспомогательных препаратов (второго порядка).

Многие кардиологи, признавая большие потенциальные возможности комбинированной антигипертензивной терапии, в то же время относятся с осторожностью к созданию и широкому применению фиксированных комбинированных препаратов.

Наиболее известны следующие комбинированные препараты с фиксированным составом гипотензивных средств.

Адельфан (Adelphane): резерпин 0,1 мг, гидралазин 10 мг.

Адельфан эзидрекс (Adelphane esidrex) и трирезид (Trirezid): резерпин 0,1 мг, гидралазин 10 мг, гидрохлортиазид 10 мг.

Адельфан эзидрекс К (Adelphane esidrex K): резерпин 0,1 мг, гидралазин 10 мг, гидрохлортиазид 10 мг, хлорид калия 600 мг.

Трирезид К (Trirezid K): резерпин 0,1 мг, гидралазин 10 мг; гидрохлортиазид 10 мг, хлорид калия 350 мг.

Синипресс\* (Sinipress): гидрохлортиазид 10 мг, резерпин 0,1 мг, метансульфонат дигидроэрготоксина (дигидроэргокристин) 0,6 мг.

Бирезид (Birezid): резерпин 0,15 мг, гидрохлортиазид 10 мг.

Бринердин\* (Brinerdine). Аналогичные: бризерин (Briserin), DCR 515: клопамид (бринальдикс) 5 мг, резерпин 0,1 мг, метансульфонат дигидроэрготоксина (дигидроэргокристин) 0,5 мг.

Кристепин (Crystepin): клопамид 5 мг, метансульфонат дигидроэрготоксина (дигидроэргокристин) 0,58 мг, резерпин 0,1 мг.

Трипресс\* (Tripress): окспренолол 80 мг, хлорталидон 10 мг, гидралазин 25 мг.

Альдактон-сальтуцин\*: альдактон 25 мг, гипотиазид 50 мг.

Тразинтензин: окспренолол 80 мг, хлорталидон 10 мг.

Слоу-тразинтензин (пролонгированный препарат): окспренолол пролонгированного действия 160 мг, хлорталидон 20 мг.

Применение. Все указанные комбинированные препараты назначают по 1—4 таблетки (драже) в сутки.

Показания. ГБ II—III стадии, симптоматическая АГ при отсутствии гипогликемии.

Противопоказания см. препараты в составе таблеток.



## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

**СРОЧНАЯ ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ** может быть необходима при обострении или злокачественном течении гипертонии, поражениях ЦНС, расслаивающей аневризме аорты (табл. 14).

Таблица 14

Состояния, при которых может быть необходима срочная гипотензивная терапия

| Причина   | Заболевания  |
|---|--|
| Обострение или злокачественное течение гипертонии   | Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертония), хроническое паренхиматозное почечное и острое паренхиматозное почечное заболевание, феохромоцитомы, диссеминированный васкулит, в частности узелковый васкулит, коарктации аорты, реноваскулярная гипертония, ювенильный диабет с прогрессирующим гломерулосклерозом, первичный альдостеронизм (редко) |
| Поражения ЦНС   | Внутримозговая геморрагия, субарахноидальная геморрагия, преобладающая церебральная ишемия в виде криза, ишемический инсульт, гипертензивная энцефалопатия   |
| Расслаивающая аневризма аорты, в том числе с разрывом   | Гипертоническая болезнь, часто в сочетании с атеросклерозом аорты  |
| Рефлекторная гипертония, осложнившаяся urgentными сердечно-сосудистыми заболеваниями или возникшая на их фоне | Инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность   |
| Другие  | Токсикоз беременности с судорогами, левожелудочковой недостаточностью и т. д., гипертония после трансплантации почки, необходимость срочно нормализовать АД в связи с предстоящей операцией  |

Обострение или злокачественное течение гипертонии (кризовое течение). В этих случаях диастолическое АД превышает 110 мм рт. ст. и могут возникать геморрагии или отек соска зрительного нерва. Выбор лекарственных средств зависит от основного заболевания.

При гипертонической болезни (эссенциальная гипертония), осложнившейся кризом (см. табл. 14), лечение проводят препаратами, указанными в табл. 15.

В зависимости от состояния гемодинамических показателей — сердечного индекса (СИ) и общего периферического сопротивления (ОПСС) — иногда выделяют 3 типа гипертонических кризов [по Голикову А. П., 1980]: 1) гиперкинетический — СИ увели-



**Таблица 15**  
**Лекарственные средства для лечения гипертонических кризов**

| Лекарственное средство        | Способ введения и доза  | Действие                     |   |  |  | Качества  |  |
|-------------------------------|---|------------------------------|---|--|--|---|--|
|                               |   | начало                       | продолжительность   | положительные  |  | отрицательные   |  |
| Дибазол                       | В/в (в/м) 2—4 мл 1% раствора либо 4—8 мл 0,5% раствора  | В/в 10—15 мин, в/м 20—30 мин | 60 мин  | Эффективен при церебральной симптоматике у пожилых людей. Не требуется длительной инфузии  |  | Эффект после в/в введения наступает не сразу. В/м способ введения менее эффективен  |  |
| Диазоксид                     | В/в болюс 50—100 мг в течение 10—30 с, можно повторно с интервалом 5—10 мин; в/в длительно 15—30 мг/мин в течение 20—30 мин и более; максимум 600 мг                        | 3—5 мин                      | 2—24 ч  | Немедленный эффект, сильное действие. Не требуется длительной инфузии  |  | Возможны избыточный гипотензивный эффект, тошнота, рвота, гипергликемия, тахикардия, боли в грудной клетке, гипернатриемия, задержка жидкости, отек   |  |
| Нитропруссид натрия           | Продолжительное в/в введение: начальная доза 0,5—1,5 мкг/(кг·мин), далее средняя доза 3 мкг/(кг·мин) [от 0,5 до 8 мкг/(кг·мин)]. Вводят только в разбавленном виде капельно | 2—5 мин                      | 1—3 мин после прекращения инфузии                         | Точно контролируемый быстрый гипотензивный эффект. Благоприятное действие на центральную гемодинамику  |  | Требуется постоянного мониторинга, тщательного дозирования (предпочтительно с микрокапельницей). Раствор нестабильный (чувствителен к свету). Наблюдаются побочные явления (см. с. 336)   |  |
| Нифедипин                     | Сублингвально 10 мг; внутрь 20—30 мг  | 30—50 мин                    | 3 ч и более (до 7—8 ч)                                    | Достаточный эффект, позволяет избежать инъекций  |  | См. побочные явления  |  |
| Резерпин, рауседил            | В/м 1—5 мг или медленно в/в 0,5—2,5 мг, можно через каждые 4—12 ч   | В/м 1—4 ч, В/в 5—10 мин      | 6—24 ч и более  | Не требуется столь постоянного мониторинга, как при назначении нитропруссид натрия. Пролонгированный эффект. Значительная гипотония развивается редко. Можно сочетать с приемом внутрь   |  | См. противопоказания и побочные явления   |  |
| Метилдофа                     | В/в 250—500 мг, растворенные до объема 100 мл, вводить медленно (30—60 мин); максимум 1000 мг, можно через каждые 4—8 ч   | 2—4 ч                        | 6—12 ч (более продолжителен при почечной недостаточности) | Мониторирование непостоянное. Гипотензивный эффект постепенный. Почечный кровоток не снижается. Можно сочетать с приемом внутрь  |  | См. противопоказания и побочные явления   |  |
| Гидралазин                    | В/м 10—50 мг или в/в медленно по 10—20 мг, предварительно растворить до объема 20 мл и более; вводить медленно со скоростью не более 0,5 мг/мин, можно через каждые 2—6 ч   | В/в 10—20 мин, в/м 20—30 мин | 3—8 ч   | Немедленный эффект, возможно сочетание с приемом внутрь  |  | См. противопоказания и побочные явления   |  |
| Триметафан-камсилат (арфонад) | Продолжительное в/в введение со скоростью 1—15 мг/мин. Предварительно разводят в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида                              | 5—10 мин                     | 10 мин  | Точно контролируемый выраженный гипотензивный эффект   |  | Требуется постоянного мониторинга. Побочные явления, связанные с ганглиоблокадой (парезы кишечника и мочевого пузыря; ортостатическая гипотензия, двоение в глазах, сухость во рту)   |  |
| Бензогексоний                 | В/м 12,5—25 мг. Можно вводить 3—4 раза в день. Разовая доза не должна превышать 100 мг (суточная 400 мг). Дозу подбирают индивидуально в стационаре                         | 10—30 мин                    | 2—6 ч   | Эффективен при очень высокой, стойкой и прогрессирующей гипертонии, резистентной к другим средствам. Показан больным с левожелудочковой недостаточностью, тяжелой ретинопатией на фоне гипертонии, при кровоизлиянии в мозг, динамическом нарушении мозгового кровообращения |  | Во избежание ортостатической гипотонии больной после инъекции должен лежать или полулежать с приподнятой головой около 1 ч. Развивается привыкание. Нельзя вводить при остром инфаркте миокарда и тромбозах в системе мозговых артерий (в течение 2 мес). Противопоказан при феохромоцитоме |  |



Таблица 15

## Лекарственные средства для лечения гипертонических кризов

| Лекарственное средство | Способ введения и доза  | Действие                     |                                   | Качества   |   |
|------------------------|---|------------------------------|-----------------------------------|--|---|
|                        |   | начало                       | продолжительность                 | положительные  | отрицательные   |
| Дибазол                | В/в (в/м) 2—4 мл 1% раствора либо 4—8 мл 0,5% раствора  | В/в 10—15 мин, в/м 20—30 мин | 60 мин                            | Эффективен при церебральной симптоматике у пожилых людей. Не требуется длительной инфузии  | Эффект после в/в введения наступает не сразу. В/м способ введения менее эффективен  |
| Диазоксид              | В/в болюс 50—100 мг в течение 10—30 с, можно повторно с интервалом 5—10 мин; в/в длительно 15—30 мг/мин в течение 20—30 мин и более; максимум 600 мг                        | 3—5 мин                      | 2—24 ч                            | Немедленный эффект, сильное действие. Не требуется длительной инфузии  | Возможны избыточный гипотензивный эффект, тошнота, рвота, гипергликемия, тахикардия, боли в грудной клетке, гипернатриемия, задержка жидкости, отек                                     |
| Нитропруссид натрия    | Продолжительное в/в введение: начальная доза 0,5—1,5 мкг/(кг·мин), далее средняя доза 3 мкг/(кг·мин) [от 0,5 до 8 мкг/(кг·мин)]. Вводят только в разбавленном виде капельно | 2—5 мин                      | 1—3 мин после прекращения инфузии | Точно контролируемый быстрый гипотензивный эффект. Благоприятное действие на центральную гемодинамику                                      | Требуется постоянного мониторинга, тщательного дозирования (предпочтительно с микрокапельницей). Раствор нестабильный (чувствителен к свету). Наблюдаются побочные явления (см. с. 336) |
| Нифедипин              | Сублингвально 10 мг; внутрь 20—30 мг  | 30—50 мин                    | 3 ч и более (до 7—8 ч)            | Достаточный эффект, позволяет избежать инъекций  | См. побочные явления  |
| Резерпин, рауседил     | В/м 1—5 мг или медленно в/в 0,5—2,5 мг, можно через каждые 4—12 ч   | В/м 1—4 ч, В/в 5—10 мин      | 6—24 ч и более                    | Не требуется столь постоянного мониторинга, как при назначении нитропруссид натрия. Пролонгированный эффект. Значительная гипотония разви- | См. противопоказания и побочные явления.  |

вается редко. Можно сочетать с приемом внутрь

См. противопоказания и побочные явления



|                               |   |                                 |   |  |   |
|-------------------------------|---|---------------------------------|---|--|---|
| Метилдофа                     | В/в 250—500 мг, растворенные до объема 100 мл, вводить медленно (30—60 мин); максимально 1000 мг, можно через каждые 4—8 ч  | 2—4 ч                           | 6—12 ч (более продолжителен при почечной недостаточности) | ваются редко. Можно сочетать с приемом внутрь<br>Мониторирование непостоянное. Гипотензивный эффект постепенный. Почечный кровоток не снижается. Можно сочетать с приемом внутрь   | См. противопоказания и побочные явления   |
| Гидралазин                    | В/м 10—50 мг или в/в медленно по 10—20 мг, предварительно растворить до объема 20 мл и более; вводить медленно со скоростью не более 0,5 мг/мин, можно через каждые 2—6 ч | В/в 10—20 мин,<br>в/м 20—30 мин | 3—8 ч   | Немедленный эффект, возможно сочетание с приемом внутрь  | См. противопоказания и побочные явления   |
| Триметафан-камсилат (арфонад) | Продолжительное в/в введение со скоростью 1—15 мг/мин. Предварительно разводят в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида                            | 5—10 мин                        | 10 мин  | Точно контролируемый выраженный гипотензивный эффект   | Требуется постоянного мониторинга. Побочные явления, связанные с ганглиоблокадой (парезы кишечника и мочевого пузыря; ортостатическая гипотензия, двоение в глазах, сухость во рту)   |
| Бензогексоний                 | В/м 12,5—25 мг. Можно вводить 3—4 раза в день. Разовая доза не должна превышать 100 мг (суточная 400 мг). Дозу подбирают индивидуально в стационаре                       | 10—30 мин                       | 2—6 ч   | Эффективен при очень высокой, стойкой и прогрессирующей гипертензии, резистентной к другим средствам. Показан больным с левожелудочковой недостаточностью, тяжелой ретинопатией на фоне гипертензии, при кровоизлиянии в мозг, динамическом нарушении мозгового кровообращения | Во избежание ортостатической гипотонии больной после инъекции должен лежать или полулежать с приподнятой головой около 1 ч. Развивается привыкание. Нельзя вводить при остром инфаркте миокарда и тромбозах в системе мозговых артерий (в течение 2 мес). Противопоказан при феохромоцитоме |



| Лекарственное средство       | Способ введения и доза  | Действие                           |                                       | Качества   |  |
|------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
|                              |   | начало                             | продолжительность                     | положительные  | отрицательные  |
| Пентамин                     | В/м 25—50 мг. Можно вводить 3—4 раза в день. Разовая доза не должна превышать 150 мг (суточная — 600 мг). Дозу подбирают индивидуально в стационаре               | 10—30 мин                          | 2—6 ч                                 | Те же, что и у бензогексония   | Те же, что и у бензогексония   |
| Клофелин (клонидин, гемитон) | В/в 0,1 мг (1 мл 0,01% раствора) развести в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Вводить капельно со скоростью 2 мл/мин;<br>в/м 0,1 мг;<br>внутрь 0,3 мг | 3—6 мин                            | До 2—8 ч                              | Быстрый (в/в) и постепенный эффект (в/м, внутрь). Прием внутрь позволяет избегать инъекций | Первоначальная гипертензивная реакция при быстром в/в введении, коллаптоидная реакция, брадикардия на высоте эффекта, сухость во рту, сонливость         |
| Лабетолол                    | В/в болюс по 20—80 мг, в/в длительно 2 мг/мин   | 30—60 мин<br>40—60 мин<br>5—10 мин | До 2—5 ч<br>2—24 ч<br>Несколько часов | Быстрый эффект   | Побочные явления: тошнота, рвота, покалывание в голове, жжение в горле и в паху, болезненность в месте инъекции, постуральная гипотензия, головокружения |
| Нитроглицерин                | В/в длительно 0,5—10 мкг/(кг·мин)   | 2—5 мин                            | На время в/в инфузии                  |  | Тахикардия, брадикардия, покраснение лица, головная боль, рвота, метгемоглобинемия   |



|          |   |         |                 |   |  |
|----------|---|---------|-----------------|---|--|
| Аминазин | В/в: 1) 1—1,5 мл 2,5% раствора предварительно развести в 100—250 мл 5% раствора глюкозы, изотонического раствора хлорида натрия; вводить по 15—30 капель в 1 мин; 2) 0,5—1 мл 2,5% раствора в 20 мл 5% раствора глюкозы вводить в течение 10—15 мин | 3—5 мин | Несколько часов | Быстрый гипотензивный и седативный эффект | Может вызвать гипотензию вплоть до коллапса. Профилактически необходим постельный режим в течение 1 ч после инфузии. Противопоказан при поражениях печени, нарушениях мозгового кровообращения, болезнях кровеносной системы |
|----------|---|---------|-----------------|---|--|

чен, ОПС нормальное или снижено. Чаще бывает при ранних стадиях ГБ. Криз купируют средствами, понижающими СИ и не повышающими ОПС, например дибазолом в/в, иногда в сочетании с мощным диуретиком (лазиксом); при эмоциональном возбуждении в/в или в/м вводят рауседил; 2) гипокINETический—СИ снижен, а ОПС повышено. Чаще бывает при ГБ II—III стадии. Криз купируют средствами, способными снизить ОПС, например клонидином (клофелин) в/в, в/м и внутрь; аминазином в/в (обладает  $\alpha$ -адреноблокирующим и седативным эффектом, но требуется постельный режим в течение 1 ч, контроль АД из-за опасности коллапса); 3) эукинетический—СИ не изменен, а ОПС умеренно повышено. Чаще бывает при ГБ II—III стадии. Криз купируют средствами, способными снизить ОПС. При гипертонической энцефалопатии во время криза назначают сульфат магния или мощные салуретики; при дисэнцефальных расстройствах (дрожь, озноб, чувство страха, тошнота и др.)—дроперидол или пироксан.

Хроническое паренхиматозное почечное заболевание. При почечной недостаточности прибегают к диализу. и назначению фуросемида (лазикс) в/в по 120—150 мг, диазоксида в/в—болюс по 75—300 мг в течение 10—30 с.

Острое паренхиматозное почечное заболевание. Диализ обычно не требуется. Назначают резерпин в/м или в/в медленно по 0,5—2,5 мг, гидралазин в/м или в/в по 10—20 мг, инъекции можно повторять через 2—6 ч; диуретики.

Феохромоцитомы. Лечение начинают с фентоламина—в/в болюс, начиная с 2 мг, а при отсутствии эффекта—5 мг. В дальнейшем можно использовать резерпин в/м по 0,5—2,5 мг, метилдофа в/в по 250—500 мг, диазоксид в/в болюс 75—300 мг в течение 10—30 с, нитропруссид натрия в/в, гидралазин в/м или в/в по 10—20 мг. При необходимости эти препараты можно назначать в комбинации с приемом фуросемида и других диуретиков. При







бродячий, покраснение лица, головная боль, рвота, метемелогиния.

|          |   |         |                 |  |    |   |
|----------|---|---------|-----------------|--|----|---|
| Аминазин | В/в: 1) 1—1,5 мл 2,5% раствора предварительно развести в 100—250 мл 5% раствора глюкозы, изотонического раствора хлорида натрия; вводить по 15—30 капель в 1 мин; 2) 0,5—1 мл 2,5% раствора в 20 мл 5% раствора глюкозы вводить в течение 10—15 мин | 3—5 мин | Несколько часов | Быстрый гипотензивный эффект седативный эффект | II | Может вызвать гипотензию вплоть до коллапса. Профилактически необходим постельный режим в течение 1 ч после инфузии. Противопоказан при поражениях печени, нарушениях мозгового кровообращения, болезнях кроветворной системы |
|----------|---|---------|-----------------|--|----|---|

чен, ОПС нормальное или снижено. Чаще бывает при ранних стадиях ГБ. Криз купируют средствами, понижающими СИ и не повышающими ОПС, например дибазолом в/в, иногда в сочетании с мощным диуретиком (лазиксом); при эмоциональном возбуждении в/в или в/м вводят рауседил; 2) гипокINETический—СИ снижен, а ОПС повышено. Чаще бывает при ГБ II—III стадий. Криз купируют средствами, способными снизить ОПС, например клонидином (клофелин) в/в, в/м и внутрь; аминазином в/в (обладает  $\alpha$ -адреноблокирующим и седативным эффектом, но требуется постельный режим в течение 1 ч, контроль АД из-за опасности коллапса); 3) эукинетический—СИ не изменен, а ОПС умеренно повышено. Чаще бывает при ГБ II—III стадий. Криз купируют средствами, способными снизить ОПС. При гипертонической энцефалопатии во время криза назначают сульфат магния или мощные салуретики; при диэнцефальных расстройствах (дрожь, озноб, чувство страха, тошнота и др.)—дроперидол или пирроксан.

Хроническое паренхиматозное почечное заболевание. При почечной недостаточности прибегают к диализу и назначению фуросемида (лазикс) в/в по 120—150 мг, диазоксид в/в—болюс по 75—300 мг в течение 10—30 с.

Острое паренхиматозное почечное заболевание. Диализ обычно не требуется. Назначают резерпин в/м или в/в медленно по 0,5—2,5 мг, гидралазин в/м или в/в по 10—20 мг, инъекции можно повторять через 2—6 ч; диуретики.

Феохромоцитома. Лечение начинают с фентоламина—в/в болюс, начиная с 2 мг, а при отсутствии эффекта—5 мг. В дальнейшем можно использовать резерпин в/м по 0,5—2,5 мг, метилдофа в/в по 250—500 мг, диазоксид в/в болюс 75—300 мг в течение 10—30 с, нитропруссид натрия в/в, гидралазин в/м или в/в по 10—20 мг. При необходимости эти препараты можно назначать в комбинации с приемом фуросемида и других диуретиков. При



феохромоцитоме противопоказаны ганглиоблокаторы (бензогексоний и пентамин).

**Поражения ЦНС** (см. табл. 14). Гипотензивную терапию начинают с фуросемида в/в или прибегают к другим лекарственным средствам. Диазоксид в/в вводят начиная с болюса 75—150 мг для больных со средней массой тела (см. табл. 15). Нитропруссид натрия вводят в/в продолжительно при постоянном контроле за АД (см. табл. 15). Метилдофа назначают в/в, но в небольших дозах, чтобы не вызвать угнетения ЦНС.

Обычно не назначают резерпин из-за угнетающего влияния препарата на ЦНС и гидралазин—из-за побочных явлений и тахифилаксии. При выборе экстренной гипотензивной терапии в случаях подозрения на поражение ЦНС необходима срочная консультация невропатолога. Следует иметь в виду возможность развития язвы желудка как следствия стресса, являющегося общей причиной и поражения ЦНС, поэтому лечение резерпином нежелательно. После купирования криза лучше избегать назначения поддерживающей гипотензивной терапии внутрь, а вводить лекарства через носовой зонд. Опасность тромбоэмболических осложнений у этих больных предполагает осторожность с назначением диуретиков. При активизации больных следует измерять АД в положении не только лежа, но и сидя, чтобы избежать ортостатической гипотонии.

**Расслаивающая аневризма аорты или ее разрыв.** Применяют следующие препараты для контроля АД и/подготовки больного при показаниях к хирургическому лечению: пентамин в/в, нитропруссид натрия в/в (можно комбинировать с пропранололом); фуросемид (лазикс) в/в, метилдофа (обычно назначают в подострый период), триметафан (арфонад).

**Рефлекторная гипертензия, осложнившаяся или возникшая на фоне ургентного сердечно-сосудистого заболевания.**

**Инфаркт миокарда.** Обычно АД остается стабильным или снижается, однако иногда может развиваться гипертонический криз. В случае криза предпочтительно назначать нитропруссид натрия в/в.

**Острая сердечная недостаточность.** Подъем АД является вторичным. Терапию начинают с препаратов, направленных на устранение острой сердечной недостаточности и отека легких: 1) фуросемид в/в 120—500 мг; 2) дополнительно: резерпин в/м, метилдофа в/в, бензогексоний либо пентамин.

**КОНТРОЛИРОВАНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ОБЫЧНОГО ТЕЧЕНИЯ.** Цель специфической гипотензивной терапии—снизить АД до нормального или близкого к нему уровня в положении стоя и поддерживать длительно такое давление с помощью минимальных доз и минимальных количеств лекарственных средств с наименьшими побочными явлениями.

**Тактика лечения:** а) снижение КД должно быть постепенным, медленным; б) осторожно снижать КД у пожилых людей, избегать резких смен препаратов, не использовать мощных диуретиков; в) обычно назначают один препарат, постепенно подбирая дозу, а далее при необходимости комбинируя лекарственные средства; г) выбор препаратов зависит от выраженности гипертензии, сопутствующих заболеваний, возможно, актив-



ности ренина плазмы крови, переносимости препаратов, а также от ряда других факторов; д) применяют при необходимости ступенчатую схему комбинированного лечения препаратами; е) предпочтительно назначать препарат 1—2 раза в день.

Специфическая гипотензивная терапия. По принятой в нашей стране классификации А. Л. Мясникова современное лечение гипертонической болезни по стадиям может быть представлено следующим образом.

В IА стадии (пограничная гипертензия, «гиперреакторы»): систематическое наблюдение и широкий комплекс оздоровительных и гигиенических мероприятий, физиотерапевтические процедуры. Лекарственная терапия не нужна.

Стадии IБ и IIА (умеренная и лабильная гипертензия): а) транквилизаторы; б) препараты раувольфии по 0,1 мг 2—3 раза в день; в)  $\beta$ -адреноблокаторы особенно при гиперкинетическом типе кровообращения (с учетом противопоказания) — анаприлин (обзидан) по 20 мг 2 раза в день с постепенным увеличением дозы через каждые 2—5 дней до 80—160 мг/сут. После достижения стойкой нормализации АД дозу постепенно снижают, а затем препарат отменяют. Максимальный гипотензивный эффект обычно развивается через 4—8 нед; г) салуретики — гипотиазид по 25—50 мг утром натошак 1—2—4 раза в неделю. После достижения гипотензивного эффекта дозу можно уменьшить до 12,5—25 мг 1 раз в неделю. Лечение может быть длительным с периодическими перерывами 1—2 мес. Фуросемид назначают по 20—40 мг в течение 3—5 дней для потенцирования гипотензивного эффекта других гипотензивных средств (но не диуретиков) при наличии отеочного синдрома. Начинать лечение с салуретиков можно у больных среднего возраста, особенно при избыточной массе тела, когда чаще встречаются гиперволемические формы артериальной гипертензии (увеличение объема циркулирующей крови и внесклеточной жидкости) и низкая активность ренина крови. При длительной терапии диуретиками следует назначать диету, богатую калием, а также калийсберегающие препараты: триамтерен, амилорид или спиронолактон; д) антагонисты кальция: нифедипин 40—60 мг/сут, верапамил 160—320 мг/сут, форинон; е) клофелин (клонидин) назначают начиная с дозы 0,075 мг 2 раза в день, постепенно увеличивая ее через каждые 1—2 дня на  $\frac{1}{2}$  таблетки до 0,3—0,45 мг/сут. Лицам пожилого возраста часто бывает достаточно 0,075 мг/сут, разделенных на 2 приема. Лечение клофелином нельзя прекращать резко; препарат следует отменять постепенно в течение 7—10 дней; ж) метилдофа (допегит) назначают внутрь по 0,25 г 2—3—4 раза в день. Дозу можно увеличивать через каждые 2—3 дня на 0,25—0,5 г в день (осторожно назначать больным пожилого возраста). Максимальная суточная доза до 1,5—2 г. Гипотензивное действие наступает иногда через 4—8 ч, но чаще всего на 2—5-й день лечения; з) при отсутствии эффекта назначают комбинацию препаратов: диуретики в сочетании с клофелином или метилдофа, резерпином, гуанетидином, антагонистами кальция. Лечение желательно начинать в стационарных условиях. В частности, дозу гуанетидина постепенно увеличивают с 12,5 мг (однократно утром) до 30—60—75 мг/сут, прибавляя по 10 мг через 5—7 дней.



Стадия IIБ — стойкая гипертензия. Лечение необходимо проводить длительно в течение многих лет. Прерывистое несистематическое лечение неоправдано, если нет контроля за АД и уверенности в том, что оно поддерживается на нормальном уровне в период после отмены гипотензивных средств. Монотерапию начинают с диуретиков, либо  $\beta$ -адреноблокаторов, либо с антагонистов кальция или клонидина; чаще нужны их комбинации по ступенчатой схеме (см. ниже), в том числе с вазодилататорами; используют комплексные препараты, в упорных случаях осторожно присоединяют гуанетидин.

Стадия III по А. Л. Мясникову (высокая, стабильная, протекающая с осложнениями). Лечение проводят диуретиками (чаще в среднем и пожилом возрасте) либо  $\beta$ -адреноблокаторами (чаще в молодом возрасте). Препараты клонидин, метилдофа назначают, как правило, в комплекс с диуретиками и вазодилататорами. При неэффективности монотерапии назначают другие гипотензивные средства по ступенчатой схеме (см. ниже). Нередко в комплексную терапию включают антагонисты кальция (нифедипин), гуанетидин. В упорных случаях рационально комбинировать  $\beta$ -адреноблокаторы, вазодилататор и салуретик.

Помимо гипотензивной терапии, необходимо применение препаратов для лечения сопутствующих атеросклеротических поражений сердца, мозга или почек. У большинства больных следует ограничиваться умеренным снижением систолического давления. При этом важно учитывать большие спонтанные колебания АД на протяжении дня у больных церебральным атеросклерозом, снижение АД по утрам, при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Таким больным Е. В. Эрина (1978) рекомендует назначать по утрам кардиотонические средства (слегка повышать АД), а во второй половине дня — быстродействующие гипотензивные средства (клофелин, фуросемид и др.).

В случаях развития острой либо хронической сердечной недостаточности — наиболее частого осложнения ГБ — назначают: 1) тиазидные или мощные диуретики (фуросемид, лазикс), которые уменьшают в основном давление наполнения левого желудочка, или «преднагрузку», но приводят к нежелательному понижению сердечного выброса; 2) средства с положительным инотропным действием — препараты дигиталиса, строфантин, симпатомиметические амины либо негликозидные инотропные средства типа амринона. Эти препараты приводят к увеличению работы сердца и соответственно к повышению потребления миокардом кислорода в той или иной степени, что не всегда целесообразно, особенно при ИБС на почве распространенного атеросклероза коронарных артерий. Симпатомиметические амины также способствуют нежелательной задержке натрия и воды; 3) вазодилататоры, действующие на «посленагрузку» (гидралазин, миноксидил), либо также на «преднагрузку» (нитропруссид натрия);  $\alpha_1$ -адреноблокатор празозин. Однако вазодилататоры при избыточном вазодепрессорном эффекте ухудшают перфузию жизненно важных органов, а также задерживают в организме натрия и воду; 4) ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II (каптоприл). Эффект каптоприла подобен вазодилататорам, но сохраняется



адекватная перфузия жизненно важных органов; уменьшает тахикардию, не приводит к увеличению работы сердца. Однако каптоприл эффективен чаще всего в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами (при этом можно уменьшить дозу каптоприла и тем самым снизить риск побочных явлений). Дифференцированный подход к назначению указанных групп препаратов при острой и хронической недостаточности см. главы VIII—IX.

Больным с церебральными симптомами в виде переходящих или более стойких нарушений мозгового кровообращения вводят в/в 10—20 мл 2,4% раствора эуфиллина, в/м сульфат магния; можно применять медицинские пиявки. Однако таким больным противопоказаны массивные кровопускания, ганглиоблокаторы и гуанетидин.

Наличие недостаточности экскреторной функции почек с развитием выраженной азотемии требует назначения безбелковой диеты, капельного введения 5% раствора глюкозы и 4% раствора гидрокарбоната натрия по 500 мл в/в или в виде капельных клизм, но только при отсутствии гиперволемии и отеков. В качестве гипотензивных средств применяют клофелин, метилдофа и резерпин, при гиперволемии — фуросемид (под контролем объема циркулирующей крови, уровня калия и азота крови). Добавление гуанетидина и ганглиоблокаторов возможно лишь при умеренном нарушении экскреторной функции почек.

Специфическая гипотензивная терапия при злокачественном течении гипертонической болезни. Снижение гипертензии является единственным способом предотвращения прогрессирования поражения почек и продления жизни больных. У таких больных нельзя резко ограничивать содержание в диете соли, учитывая наличие азотемии и частого применения салуретиков. Препараты назначают в индивидуально подобранных дозах. Оптимальная терапия этих больных включает (по Г. Г. Арабидзе, 1984): учет органных изменений и сбалансированное влияние на них терапевтических мероприятий; преодоление привыкания к медикаментозным средствам либо повышенной рецепторной чувствительности к препаратам с помощью гемосорбции, подавления иммунитета, влияние на связывание лекарств с белком; проведение ультрафильтрации при сочетании АГ с сердечной недостаточностью; проведение баллонной ангиопластики почечных артерий при реноваскулярных поражениях; подбор комбинаций гипотензивных средств.

Рекомендуется следующая терапия (один из вариантов) [Кушаковский М. С., 1977]: 1) метилдофа + гуанетидин + пропранолол + фуросемид; 2) пропранолол + фуросемид; 3) спиронолактон (верошпирон) + пропранолол + гидралазин; 4) клофелин + хлорталидон (оксодолин) + спиронолактон; 5) пропранолол + фуросемид + diaзоксид; 6) пропранолол + фуросемид + гидралазин; 7) метилдофа + фуросемид + гидралазин; 8) гуанетидин + этакриновая кислота + резерпин + спиронолактон.

Назначение больших доз диуретиков зависит от того, повышен ли объем циркулирующей крови (есть ли гиперволемия),  $\beta$ -блокаторов — от выраженности сердечной недостаточности и их переносимости; вазодилататоров — от выраженности тахикардии и их переносимости. Назначать большие дозы препаратов



следует постепенно и под контролем за состоянием гемодинамики, диуреза, азотемии, электролитного состава крови, активности альдостерона и т. д.

Среди новых препаратов при этой форме эффективны: а) вазодилататор миноксидил — часто в сочетании с диуретиками либо с  $\beta$ -адреноблокаторами и диуретиками; б) ингибитор фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II, — каптоприл часто в дозе 150 мг/сут (при отсутствии активного процесса в почках) и в комбинации с диуретиками. При проведении гипотензивной терапии при этой форме следует учитывать (по Арабидзе Г. Г., 1984): понижение АД более чем на 25% от исходного уровня может привести к изменениям со стороны почек и сердца; следовательно, нужно постепенное снижение АД до желаемого уровня; оптимальные уровни АД зависят от величины исходной гипертензии.

| Исходное диастолическое давление (мм рт. ст.) | Оптимальное диастолическое давление (мм рт. ст.) |
|---|--|
| 120   | 90   |
| 130   | 95   |
| 140   | 105  |
| 150   | 115  |
| 160   | 120  |

Специфическая гипотензивная терапия у лиц старческого возраста. У таких больных отмечается снижение сердечного выброса, повышение общего периферического сопротивления; могут быть скрытые или явные признаки сердечной недостаточности, снижение почечного кровотока из-за прогрессирования нефросклероза, снижение почечной фильтрации (после 60 лет), снижение активности ренина плазмы, частые желудочковые аритмии. У пожилых людей следует различать истинную гипертензию от «псевдогипертензии», когда диастолическое давление непрямым методом на 15—30 мм выше истинного (при внутриаrтериальном измерении). Можно выделить следующие варианты АГ у пожилых: 1) систолическую, в том числе изолированную систолическую, преимущественно систолическую, изолированную систолическую с низким диастолическим давлением. Гипотензивные препараты назначают в малых дозах, нужен тщательный контроль за АД; 2) систолическая и диастолическая гипертензия — может быть как эссенциальная, так и вторичная (реноваскулярная, феохромоцитома, первичный альдостеронизм). По выраженности АГ ее подразделяют на умеренную и значительную. В случае «мягкой» гипертензии (диастолическое давление от 95 до 104 мм рт. ст.) следует быть особо осторожным при длительной гипотензивной терапии. Например, при лечении тиазидными диуретиками смертность у пожилых больных в 2 раза выше, чем среди не получающих эти препараты. У пожилых людей длительный прием диуретиков приводит к гипокалиемии, что предрасполагает к желудочковым аритмиям, повышенной чувствительности к токсическому действию дигиталиса. Осторожно следует назначать клонидин и метидофа. Пожилые больные часто нарушают предписанный режим приема лекарства, отсюда опасность синдрома отмены (резкой гипертензии). Ганглиоблокаторы и  $\alpha$ -адреноблокаторы



могут вызвать гипотензию в ортостазе, постуральную гипертензию (рефлекторная реакция), что опасно в отношении нарушений коронарного и церебрального кровообращения.  $\beta$ -Адреноблокаторы уменьшают потребность миокарда в кислороде, урежают частоту сердечных сокращений, но могут содействовать развитию сердечной недостаточности. Лучше назначать  $\beta$ -блокаторы с собственной симпатомиметической активностью — окспренолол, пиндолол. Из-за склонности к брадикардии и нарушениям в проводящей системе сердца возможности применения  $\beta$ -адреноблокаторов ограничены. Понижение АД должно быть постепенным, чтобы не вызвать ухудшения кровоснабжения мозга и ишемических изменений в других сосудистых областях. Как правило, не следует стремиться к полной нормализации АД. Гипотензивные средства используют в малых дозах [Коркушко О. В., Белый А. А., 1974; Кушаковский М. С., 1977]:

1) диуретики: хлорталидон (оксодолин), гипотиазид по 12,5—50 мг в день, но не дольше чем 3—4 дня с последующим перерывом на 5—7 дней;

2) резерпин по 0,05—0,1 мг в день;

3) пропранолол в индивидуально подобранных дозах;

4) винкапан по 5—10 мг 2—3 раза в день;

5) панангин по 1 таблетке 3 раза в день;

6) умеренное применение транквилизаторов, снотворных;

7) комплексная витаминотерапия — декамевит, ундевит и т. п.

При депрессии следует избегать назначения резерпина, а также метилдофа и клонидина.

Назначение гипотензивных средств в зависимости от активности ренина плазмы. При высокой и нормальной активности ренина плазмы как будто имеют преимущество  $\beta$ -адреноблокаторы, при низкой — тиазидные диуретики. Однако такой подход не является достаточно обоснованным.

Назначение гипотензивных средств в зависимости от типа гемодинамики (гиперкинетического, гипокинетического и эукинетического) не нашло достаточных обоснований, за исключением того, что при первом типе чаще эффективны  $\beta$ -адреноблокаторы. Однако они противопоказаны при гиперкинетическом типе кровообращения с увеличенным объемом гипертрофированного левого желудочка из-за опасности снижения фракции выброса и развития сердечной недостаточности.

Лечение реноваскулярной гипертензии. Возможны 4 подхода: 1) хирургическое оперативное лечение; 2) чрескожная транслуминальная ангиопластика почечных артерий; 3) медикаментозная терапия; 4) специальные методы лечения в стадии тяжелой почечной недостаточности (гемосорбция, гемодиализ, плазмаферез, ультрафильтрация).

Из медикаментозных средств применяют: а)  $\beta$ -адреноблокаторы, которые эффективны у 40% больных; б) при развитии вторичного альдостеронизма и гипокалиемии — препараты калия, калийсберегающие средства; в) симпатомиметические средства; г) вазодилататоры, особенно миноксидил, нитраты в комбинации с диуретиками; д) ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II (каптоприл), особенно в комбинации с диуретиками, см. Противопоказания с. 198; е) резистентность к медикаментозной терапии может быть снята



после нескольких процедур плазмафереза или ультрафильтрации; ж) комплексная терапия: симпатолитические средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, мощные вазодилататоры, каптоприл и др. на фоне коррекции электролитного обмена.

**Лечение легочной гипертензии.** Обычно назначают вазодилататоры, но без устранения причины заболевания лечение паллиативное. Вазодилататоры показаны при идиопатической первичной легочной гипертензии, некоторым больным с правожелудочковой недостаточностью, с персистирующим фетальным кровообращением. Часто назначают: антагонисты кальция, простагландин Е, гидралазин (мало эффективен), диазоксид, нитроглицерин, нитропруссид натрия в сочетании с ингаляциями кислорода.

Наиболее эффективные комбинации гипотензивных средств: 1)  $\beta$ -адреноблокаторы и вазодилататоры либо  $\alpha_1$ -адреноблокатор празозин; 2) диуретики и вазодилататоры; 3)  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретик и вазодилататор либо празозин; 4) метилдофа либо клонидин и тиазидный диуретик; 5) гипотиазид и резерпин (раунатин); 6) бринальдикс 5 мг, резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг (комплексный препарат бринердин 2—3 драже в день); 7) резерпин и гуанетидин (12,5—35 мг): начинают с одного резерпина, затем присоединяют гуанетидин; 8) диуретики с последующим присоединением гуанетидина (12,5—25 мг) и вазодилататоров.

Следует иметь в виду, что все гипотензивные средства оказывают побочное действие, поэтому нужен не только тщательный выбор лекарства, но и постоянное наблюдение за эффективностью и возможными побочными явлениями. Ни один препарат в отдельности не может быть безоговорочно рекомендован при каком-то варианте гипертонической болезни.

**МЕСТО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.** Длительная гипотензивная терапия предусматривает: а) возможность только диспансерного наблюдения без назначения специальной медикаментозной терапии в случаях лабильной и невысокой гипертонии, назначение регулярных занятий физкультурой, спортом и т. п., трудоустройство, устранение вредных привычек; б) назначение седативных средств и транквилизаторов до приема специфической гипотензивной терапии; в) выявление лиц, нуждающихся в специфической гипотензивной терапии ввиду лабильного или стойкого повышения АД, не поддающегося только общим мероприятиям либо лечению седативными средствами и транквилизаторами; г) ограничение приема поваренной соли.

По уровню АД в момент обследования (при повторных измерениях) можно выделить лиц, у которых: *лабильная АГ*, т. е. нормальные величины давления при одном из двух измерений через определенный интервал (например, через 2 нед); *стабильная АГ*, т. е. повышенные величины АД при повторных измерениях (например, через 2 нед). При этом нужно различать лиц: а) с *пограничной АГ*—140/90—менее 160/95 мм рт. ст.; б) с *умеренной АГ*. Например, для людей 40—59 лет систолическое давление  $\geq 160$  мм рт. ст., но  $< 180$  мм рт. ст. и (или) диастолическое давление  $> 95$  мм рт. ст., но не  $> 115$  мм рт. ст.; термин «*мягкая*» АГ используют при диастолическом давлении от 90 либо 95 до  $< 105$  мм рт. ст.; в) с *значительной АГ*. Например,



для лиц 40—59 лет систолическое давление  $\geq 180$ —190 мм рт. ст. и(или) диастолическое давление  $\geq 115$  мм рт. ст.

До начала медикаментозного лечения во всех случаях АГ, но особенно тщательно в молодом возрасте, при впервые выявленной стабильной высокой или пароксизмальной форме необходима дифференциальная диагностика для исключения вторичных гипертензий, требующих специального подхода и лечения.

Лабильная АГ требует прежде всего диспансерного наблюдения. Прием гипотензивных средств не всегда обязателен. Большой успех может быть получен от мероприятий общего характера, седативных средств, транквилизаторов. Если больные переносят колебания АД субъективно хорошо и у них не бывает гипертонических кризов, то гипотензивные средства можно не назначать, продолжая периодическое наблюдение за больными.

Пограничная АГ (АД  $< 160/95$  мм рт. ст.) составляет 70% от всех случаев АГ. Лекарственное лечение проводят при тенденции к повышению АД, а также при наличии основных факторов риска ИБС (гиперхолестеринемии, курения, сахарного диабета, ожирения).

«Мягкая» АГ (диастолическое АД 90(95)— $< 105$  мм рт. ст.) отмечается более чем у 72% больных ГБ. Среди них регистрируется почти 43% смертельных исходов, связанных с гипертензией. Так как форма нестабильна в  $1/3$  случаев, то нередко предпочитают немедикаментозные средства, хотя они недостаточно эффективны. Существует и другое мнение: необходимо проводить раннюю и постоянную терапию у лиц с повышенным риском ИБС (см. выше); при заболеваниях сердца, почек и головного мозга; в возрасте старше 45 лет, при наследственной отягощенности анамнеза. В то же время вызывает сомнение необходимость длительного приема диуретиков из-за опасности нежелательных явлений, увеличенного инцидента от ИБС, особенно в пожилом возрасте.

Умеренная АГ (до 180 мм рт. ст.—систолическое и/или до 115 мм рт. ст. диастолическое давление, общие показатели выше границ «мягкой» АГ) также не всегда требует гипотензивных средств. Начинать профилактику следует с мероприятий общего характера. При неэффективности общих мероприятий назначают гипотензивную терапию, стремясь ограничиться наименьшей дозой лекарственных средств, постепенно увеличивая дозу и переходя к более сильным гипотензивным средствам и комбинации их. Обязателен контроль за величиной АД в первое время через каждые 2 нед до получения стойкой нормализации АД, а затем можно увеличить интервал контроля до 6 нед.

Лекарственные средства можно назначать ступенчато по следующей схеме, каждая ступень которой рассчитана на срок 2—8 нед (приведен вариант схемы с учетом распространенного применения в стране препаратов раувольфии).

Ступень 0—индифферентные средства либо седативные, транквилизаторы.

Ступень 1—производные раувольфии (раунатин или резерпин) либо алкалоиды барвинка (винкапан, винкатор).

Ступень 2а—производные раувольфии в комбинации с гипотиазидом по 25 мг, редко 50 мг 1 раз в 3—5 дней и только при отсутствии эффекта—ежедневно. Обязательна обогащенная ка-



Схема возможных комбинаций ряда гипотензивных средств

|            |    |            |          |          |            |          |            |           |           |           |            |
|------------|----|------------|----------|----------|------------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| β-Блокатор | да |            |          |          |            |          |            |           |           |           |            |
| Празозин   | да | да         |          |          |            |          |            |           |           |           |            |
| Резерпин   | да | нет        | ?        |          |            |          |            |           |           |           |            |
| Метилдофа  | да | ?          | ?        | нет      |            |          |            |           |           |           |            |
| Клонидин   | да | нет        | нет      | нет      | нет        |          |            |           |           |           |            |
| Гидралазин | да | да         | возможно | да       | да         | да       |            |           |           |           |            |
| Верапамил  | да | ?          | возможно | возможно | возможно   | возможно | ?          |           |           |           |            |
| Нифедипин  | да | да         | возможно | возможно | да         | да       | нет        | нет?      |           |           |            |
| Каптоприл  | да | возможно   | да       | возможно | возможно   | ?        | возможно   | возможно  | возможно  |           |            |
| Миноксидил | да | да         | ?        | возможно | да         | да       | нет        | да        | возможно  | возможно  |            |
| Гуанетидин | да | ? *        | нет      | нет      | ?          | ?        | да         | возможно  | возможно  | возможно  | да         |
| диуретик   |    | β-блокатор | празозин | резерпин | метил-дофа | клонидин | гидралазин | верапамил | нифедипин | каптоприл | миноксидил |

\* Опасно потенцирование отрицательного инотропного эффекта.



|            |    |            |     |          |            |     |            |            |            |       |       |
|------------|----|------------|-----|----------|------------|-----|------------|------------|------------|-------|-------|
| Гуанетидин | да | ?          | нет | нет      | да         | нет | возможно   | возможно   | да         | да    | да    |
| диуретик   |    |            | нет | резерпин | метил-дофа | ?   | возможно   | возможно   | возможно   | да    | да    |
|            |    | β-блокатор | нет | празозин |            |     | всра-памил | инфе-динин | канто-прил | минус | камин |

\* Опасно потенцирование отрицательного инотропного эффекта.

лием диета. Желательно применять гипотиазид с калийсберегающим препаратом амилоридом либо с триамтереном или *ступень 26*— $\beta$ -адреноблокаторы, пропранолол, пиндолол, надолол и другие средства.



ства назначают в зависимости от уровня АД и обычно начинают с той ступени, на которой в предыдущем периоде отмечался гипотензивный эффект, а далее по указанной выше схеме.

При подобранной медикаментозной терапии, когда отмена гипотензивных средств невозможна, необходимы повторные обследования через каждые 1,5 мес.

При «мягкой» и умеренной АГ можно в ряде случаев добиться стойкого гипотензивного эффекта при монотерапии празозином (ступень 1) либо в комбинации с тиазидным диуретиком (ступень 2). Пожилым больным АГ на ступени 1 чаще назначают диуретики (хлорталидон и др.), на ступени 2 присоединяют  $\beta$ -адреноблокаторы, на ступени 3 добавляют празозин либо вазодилататоры. Молодым больным АГ нередко на ступени 1 назначают  $\beta$ -адреноблокаторы, на ступени 2 добавляют диуретик, а на ступени 3 добавляют празозин либо вазодилататоры.

При значительной стабильной АГ (систолическое — равно или более 180—190 мм рт. ст. либо диастолическое — более 115 мм рт. ст.) целесообразно начинать лечение сразу с препаратов ступеней 1 и 2 (см. выше). В трудных случаях на одной из ступеней полезно включать  $\beta$ -адреноблокатор с периферическими вазодилататорами либо с празозином, иногда в сочетании с тиазидными диуретиками, а также нередко рассчитывать на комбинации, включающие также гуанетидин, миноксидил, антагонисты кальция. Контроль за АД через 2 нед.

Длительный прием диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов проводят с учетом их возможных побочных влияний на липидный и углеводный обмен, электролитный состав, опасности синдрома отмены ( $\beta$ -адреноблокаторы) и др. Необходим контроль за побочными реакциями и при длительном приеме других препаратов (гидралазин, миноксидил, каптоприл, клонидин, метилдофа и др.).

Лечение гипертензии у лиц, профессия которых требует постоянного внимания (летчики, шоферы и др.). Если АГ стабильная и немедикаментозные средства лечения недостаточно эффективны, то после дифференциации со симптоматическими АГ назначают препараты с контролем за возможным побочным эффектом, требующим немедленной отмены препарата:

- а) препараты раувольфии — сонливость, заложенность носа;
- б) клонидин, метилдофа — сонливость, избыточная гипотензия;
- в) диуретики (за исключением калийсберегающих) — гипокалиемия (требует коррекции);
- г) гидралазин — ортостатическая гипотензия, тахикардия и др.;
- д)  $\beta$ -адреноблокаторы — астмоидные состояния, брадикардия и др.

В этих случаях препарат отменяют либо при резко выраженных симптомах уменьшают дозировку. В особо ответственных ситуациях все препараты, потенциально вызывающие сонливость, депрессию, противопоказаны.

Причины неэффективного контроля АГ гипотензивными средствами:



1) недостаточная информированность больного о необходимости постоянного приема препаратов; отсутствие у больного знаний в отношении эффективности препаратов;

2) недостаточная точность и регулярность выполнения больным назначенного лечения вследствие сложности режима терапии (например, неудобство регулярного частого приема большого количества препаратов), а также недостаточный контакт с врачом, иногда из-за демографических особенностей определенных популяций. Приблизительно 4% больных в амбулаторных условиях строго придерживаются рекомендаций врача по длительному приему гипотензивных средств. Чаще всего (59%) больные принимают меньше лекарств, чем предписано врачом; около 12% принимает слишком много лекарств, а 25% — слишком много одного из назначенных препаратов и слишком мало другого из предписанной комбинации. Пропуск в приеме лекарств, нерегулярное лечение отмечается иногда у 60% больных и чаще. Для улучшения приверженности больного гипотензивной терапии следует лучше информировать его о препарате, строгости соблюдения определенной дозы и схемы приема; чаще следить за эффектом и безопасностью лечения; в контроль за лечением вовлекать средний медицинский персонал, родственников; использовать специальные приспособления («календарь-дозаторы»; ящички-дозаторы, содержащие ячейки для приема на каждый день недели); контролировать прием препаратов путем подсчета оставшихся таблеток в упаковке; информировать больного об опасности самостоятельных изменений в режиме лечения как в сторону увеличения дозировок, так и при попытках резко отменить лекарства;

3) побочные явления;

4) недостаточный контроль со стороны лечащего врача: не подобрана адекватная доза, комбинация; не изменена терапия в соответствии с меняющимся состоянием больного, при передозировке, побочных явлениях и т. д.

Оценка эффективности длительной медикаментозной профилактики гипотензивными средствами должна включать:

1) контроль за КД, при этом необязательно стремиться к полной нормализации КД, а надо добиваться адекватного для данного больного уровня КД, который, например, у пожилых больных иногда будет несколько выше среднего популяционного уровня для данного возраста; учитывать при этом состояние кровоснабжения сердца, головного мозга, почек, конечностей;

2) гипотензивный эффект во время длительной профилактики следует оценивать не только по результатам измерения КД в конце большого периода наблюдения, например через 1—2 года и т. д., но и по динамике КД в течение всего срока наблюдения с интервалом в  $1/2$ —3 мес. Различают полный гипотензивный эффект — снижение КД менее 140/90 мм рт. ст. либо частичный эффект — снижение КД на 10% и более от исходного; стабильный гипотензивный эффект (полный и/или частичный) — в течение более 6 мес наблюдения (при повторном измерении АД не реже, чем через  $1/2$ —3 мес) либо кратковременный эффект — в течение 1 мес и более при регулярном наблюдении;

3) при применении ступенчатой схемы антигипертензивной



терапии важно указать, на какой ступени достигнут стабильный гипотензивный эффект;

4) оценивать регулярность применения больным назначенных антигипертензивных препаратов. При больших перерывах в приеме препаратов, например суммарно 3 мес и более в течение года, следует говорить о *нерегулярном профилактическом лечении*. В этих случаях при сохранении повышенного КД речь идет не об отсутствии эффекта препаратов, а о недостаточной приверженности больного с АГ профилактическому лечению;

5) возможность минимизации лекарственной нагрузки на больного вплоть до отмены препаратов в случае стойкого гипотензивного эффекта при регулярном измерении КД;

6) контроль за рядом так называемых показателей качества жизни: степень трудоспособности; конкретные причины появления нетрудоспособности (невозможность или ограниченная возможность работать в определенные периоды времени, ограниченная или полная неспособность выполнять физическую нагрузку в определенные периоды). При этом можно выявить: а) полную нетрудоспособность; либо б) значительное ограничение трудоспособности; либо в) умеренные ограничения. В частности, можно выявить субъективное отношение к тому, как гипотензивная терапия влияет на качество жизни: либо только некоторую неудовлетворенность обычным состоянием и наличие жалоб, либо ощущение больного о недостижимости поставленной цели перед началом профилактического лечения, либо полное благополучие;

7) контроль за нежелательными реакциями длительной медикаментозной профилактики;

8) при наблюдении за популяцией необходим контроль за заболеваемостью и летальностью, в частности оценка показателей общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний.



## Глава VIII

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Термин «недостаточность кровообращения» отражает более широкое понятие, чем «сердечная недостаточность», ибо включает также сосудистую недостаточность. Определение сердечной недостаточности как патологического состояния, при котором сердце не может обеспечить органы и ткани достаточным количеством крови, относится к более поздним ее стадиям. Ранние стадии сердечной недостаточности могут протекать без нарушений общей гемодинамики (в частности, минутного объема) и без отчетливой клинической симптоматики. Под сердечной недостаточностью можно понимать такое патологическое состояние, при котором вначале выявляется мобилизация компенсаторных механизмов, а затем истощение последних с недостаточным обеспечением организма кровью [Мухарлямов Н. М., 1978].

Сердечная недостаточность при различных заболеваниях сердца может быть обусловлена в основном тремя действующими на миокард патологическими факторами: перегрузкой давлением, перегрузкой объемом и непосредственным поражением миокарда. Как правило, встречается сочетанное воздействие на сердце патогенных факторов. Перегрузка давлением (сопротивлением) возникает в случае препятствия току крови у больных со стенозом аорты или легочной артерии, при артериальной гипертензии, гипертензии малого круга кровообращения, гипертрофическом субаортальном стенозе. Перегрузка объемом имеет место вследствие обратного тока крови при пороках сердца с недостаточностью клапанов или в результате усиления притока крови при артериовенозных фистулах. Смешанная сердечная недостаточность возникает при ИБС, особенно при инфаркте миокарда, при активном ревмокардите и ревматических поражениях клапанного аппарата.

Недостаточность кровообращения может развиваться под влиянием как нарушений метаболизма миокарда и его сократительной способности, так и внесердечных факторов, а также при их сочетании.

Нарушения метаболизма миокарда при сердечной недостаточности являются следствием: а) нарушений в кальциевом обмене; б) истощения в миокарде богатых энергией фосфатов (АТФ) и недостаточного снабжения миокарда кислородом; в) возможного нарушения в содержании циклических нуклеотидов (продукции циклического гуанилмонофосфата — цГМФ). Нарушение сократимости миокарда (угнетение максимальной скорости укорочения мышечного волокна) является следствием: а) снижения активности ионных насосов, что приводит к уменьшению содержания в



миокарде ионов калия; б) нарушения транспорта ионов кальция, в частности поступления его в саркоплазматический ретикулум; при этом нарушается реакция миокарда на кальций; в) уменьшения активности аденилциклазной системы; г) уменьшения содержания катехоламинов, особенно в стрессовых ситуациях (при физических нагрузках); д) синтеза ненормального миозина с измененной Са-зависимой АТФ-азной активностью ненормального изоэнзима.

Из внесердечных факторов важное значение имеют: 1) нейрогуморальные изменения; 2) увеличение жесткости (неподатливости) артериальной стенки в связи с задержкой в ней ионов натрия и воды. Это обосновывает, в частности, назначение диуретиков; 3) изменения в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС). В сосудистом миоците кальций взаимодействует с кальмодулином, образуя кальций-кальмодулин, который активирует протенинкиназу, участвующую в фосфорилировании миозина легких цепей. В ГМКС в отличие от миокарда не отмечается нарушений метаболизма кальция. Однако ГМКС реагируют на вещества, способные изменить вход или выход кальция из сосудистой миоплазмы: антагонисты кальция,  $\alpha$ -антагонисты, средства, приводящие к аккумуляции аденозина (дипиридомол), увеличивающие содержание в сосуде цГМФ (нитропруссид натрия и, возможно, гидралазин), увеличивающие содержание цАМФ ( $\beta_2$ -стимуляторы; ингибиторы фосфодиэстеразы, в частности амринон). Это приводит к релаксации сосудистой стенки, т. е. к вазодилатации. Клиническая картина хронической недостаточности кровообращения (ХНК) складывается из повышения венозного давления и венозного полнокровия органов. Далее присоединяются нарушения водно-солевого обмена, что приводит к избыточному накоплению натрия и воды в организме, образованию подкожных отеков и скоплению жидкости в полостях. И, наконец, появляются дистрофические изменения в органах и тканях, которые служат причиной развития сердечной кахексии (уменьшение как сухой массы, так и внутриклеточной жидкости).

Современное лечение больных с ХНК направлено, во-первых, на усиление сократительной способности миокарда; во-вторых, на подавление активности антинатрийуретической и антидиуретической регулирующих систем, задерживающих в организме воду и натрий; в-третьих, на уменьшение венозного притока к сердцу; в-четвертых, на улучшение трофики сердца. Например, к лекарственным средствам с положительными инотропным эффектом относят: сердечные гликозиды; бета-адренергические средства (норадреналин, адреналин, изопреналин, допамин, добутамин), глюкагон, гистамин, метилксантины (кофеин, теofilлин),  $\beta$ -адреноактиваторы (преналтерол\*),  $\beta_2$ -адреноактиваторы (салбутамол\*, тербуталин\*, фенотерол\*, пирбутерол\*),  $\alpha$ -адренергические средства (фенилэфрин), негликозидные и несимпатомиметические инотропные средства (амринон\*, ARL 115 BS\*). Все они отличаются не только по химическому строению, но и по механизму действия.

Наиболее распространены при лечении больных с ХНК сердечные гликозиды, диуретики, вазодилататоры, а также  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, негликозидные пре-

параты  
менты  
В. адренергический эффект на К  
лический эффект на К  
ют эффект на фоне  
при АНК (табл. 1)  
ют на фоне  
основной при  
клапанных пороков  
мия, улучшение  
сердца и т. д.)

Клеточные и гемодинамические  
применяемых при

Лекарственные средства

1. Тиазидные диуретики

2. Диуретики петлевого типа

3. Сердечные гликозиды

4. Симпатомиметические средства

5. Инотропные средства (негликозидные, несимпатомиметические — типа амринона)

6. Влияющие на нагрузку миокарда  
а) Нитраты  
б) Гидралазин

в) Нифедипин

г) Празозин



параты положительного инотропного действия; ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II; а также  $\beta_1$ -адренергические агонисты, и различные трофические и анаболические средства. Лекарственные средства по-разному оказывают эффект на клеточном уровне и гемодинамические реакции при ХНК (табл. 16). Все эти лекарственные препараты применяются на фоне соответствующего режима, диеты и устранения основной причины заболевания (лечение ревматизма, коррекция клапанных пороков сердца хирургическим путем, аневризмэктомия, улучшение сердечной проводимости, урежение ритма сердца и т. д.).

Таблица 16

Клеточные и гемодинамические эффекты ряда лекарственных средств, применяемых при сердечной недостаточности (по Оrie 1983, с дополнениями)

| Лекарственные средства   | Клеточный эффект   | Гемодинамический эффект  |
|--|--|--|
| 1. Тиазидные диуретики   | Торможение транспорта ионов натрия в почках  | Уменьшение объема <sup>1</sup> и нагрузки, возможно, венодилатация                               |
| 2. Диуретики петли Генле   | Возможно изменяют транспорт ионов натрия в венах   | Венодилататоры, уменьшение объема <sup>1</sup>   |
| 3. Сердечные гликозиды   | а) Торможение «натриевого насоса» в миокарде, увеличение внутриклеточной концентрации Са;<br>б) стимуляция вагуса                | а) Положительный инотропный эффект;  |
| 4. Симпатомиметические средства  | Действие добутамина на «инотропный рецептор»   | б) Брадикардия<br>Положительный инотропный эффект (в меньшей степени учащение ЧСС <sup>2</sup> ) |
| 5. Инотропные средства (негликозидные, несимпатомиметические — типа амриона) | Возможно, торможение фосфодиэстеразы   | Положительный инотропный эффект, вазодилатация   |
| 6. Влияющие на «нагрузку» миокарда   |  |  |
| а) Нитраты   | а) Возможно увеличение ЦГМФ  | а) Венодилатация   |
| б) Гидралазин  | б) Неспецифический эффект на ток ионов хлора, стимуляция аденилциклазы   | б) Артериолярная дилатация   |
| в) Нифедипин   | в) влияние на кальциевые медленные токи, на связывание Са с кальмодулином, антагонизм на $\alpha_2$ -постганглионарные рецепторы | в) Артериальная дилатация  |
| г) Празозин  | г) $\alpha_1$ -постганглионарный антагонизм  | г) Дилатация артерий и вен   |



| Лекарственные средства                             | Клеточный эффект   | Гемодинамический эффект                                 |
|--|--|---|
| 7. Каптоприл и т. п.                               | Ингибитор энзима, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II                     | Артериолярная дилатация; увеличение почечного кровотока |
| 8. β-Адреноблокаторы, в том числе ССА <sup>3</sup> | Снижение цАМФ в синусовом узле<br>Дополнительная β-стимуляция                        | Урежение ЧСС<br>Дополнительная β-стимуляция             |
| 9. Другие препараты                                |  |   |
| а) Алинидин *                                      | а) Возможно влияние на кальциевый ток  | а) Урежение ЧСС   |
| б) Кетансерин *                                    | б) Антагонист серотонина, влияние на кальциевые каналы, регулируемые через рецепторы | б) Артериолярная дилатация                              |
| в) Лидофлазин *                                    | в) Снижение входа ионов Са в синусовом узле  | в) Урежение ЧСС   |
| г) Дипиридамол                                     | г) Торможение аденозиндезаминазы   | г) Артериолярная дилатация                              |

<sup>1</sup> Внутрисосудистого объема жидкости; <sup>2</sup> ЧСС — частота сердечных сокращений; <sup>3</sup> ССА — собственная симпатомиметическая активность.

#### СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Все сердечные гликозиды представляют собой комбинацию агликона (генина) с одним или несколькими молекулами сахара.

Фармакологическими свойствами обладают в основном агликоны, но некоторые сахара, связанные с агликоном, приносят с собой ту или иную способность к водорастворимости, связыванию с белком плазмы, проницаемости через клетки, что определяет активность гликозида. Агликаны высвобождаются из сердечных гликозидов при гидролизе. Они химически подобны желчным кислотам, стеринам, половым и адренокортикотропным гормонам. Основной частью их структуры является циклопентанопергидрофенантроновое ядро, к которому присоединено ненасыщенное лактоновое кольцо, а также метильные, гидроксильные и альдегидные группы. Количество и положение групп ОН имеет важное значение для таких свойств, как водорастворимость или липофильность, связываемость с белками, изменчивость во время метаболизма и продолжительность действия. Ненасыщенное лактоновое кольцо обладает важным свойством: его насыщение уменьшает активность гликозида в 10 раз и более, увеличивая в то же время скорость наступления эффекта. Раскрытие кольца приводит к полной утрате активности агликона.

К растениям, содержащим сердечные гликозиды, относятся разные виды наперстянки, горицвета, ландыша, строфанта и т. д. Часть сердечных гликозидов имеет один и тот же агликон,



но остатки разных сахаров; другие — отличаются как агликоном, так и сахарами (от одного до четырех).

Неполярные сердечные гликозиды плохо растворяются в воде и хорошо — в липидах. Отсюда их хорошая всасываемость в кишечнике, способность выделяться с желчью и вновь всасываться из кишечника. Однако они плохо выделяются с мочой из-за недостаточной растворимости в воде. К таким сердечным гликозидам относят дигитоксин, ацедоксин и др. Полярные гликозиды хорошо растворимы в воде и плохо — в липидах. Отсюда их плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта. Они хорошо выделяются почками. Связывание их с белками плазмы крови низкое. Длительность действия таких гликозидов невелика. К ним относятся строфантин, коргликон и др. По длительности действия препараты можно распределить следующим образом: дигитоксин — 14—21 день, ацетилдигитоксин — 11—14 дней, дигоксин, ланатозид — 5—8 дней, строфантин — 2—3 дня.

Наиболее характерные фармакодинамические и другие свойства сердечных гликозидов см. *Наперстянка и ее гликозиды*. **НАПЕРСТЯНКА (Н.) И ЕЕ ГЛИКОЗИДЫ** (наперстянка пурпуровая — *Digitalis purpurea* L., наперстянка шерстистая — *Digitalis lanata* Ehrh., наперстянка ржавая — *Digitalis ferruginea* и др.). Листья Н. пурпуровой и Н. шерстистой содержат по два одинаковых гликозида — дигитоксин и гитоксин, а кроме того, по одному отличающемуся гликозиду. Сердечные гликозиды, содержащиеся в растениях, являются предшественниками «нативных», «натуральных» гликозидов. Например, в Н. шерстистой содержатся предшественники, названные ланатозидами (или дигиланидами) А, В и С, которые под влиянием щелочного гидролиза (теряют ацетильную группу) и энзиматического гидролиза (теряют глюкозу) переходят соответственно в дигитоксин, гитоксин. Последующий кислый гидролиз отщепляет сахара, и образуются соответствующие агликоны. В Н. пурпуровой предшественниками являются деацетилдигиланиды А и В, которые после энзиматического гидролиза образуют соответственно дигитоксин и гитоксин (аналога лантозиду С в ней нет).

**Ф-динамика (общая).** Основное свойство — способность усиливать силу сердечных сокращений, т. е. положительный инотропный эффект, что при ХНК приводит к увеличению сердечного выброса, уменьшению размеров сердца, понижению венозного давления и объема крови, снижению давления в правом отделе сердца и в малом круге кровообращения, увеличению диуреза и уменьшению (ликвидации) отеков. Этот эффект не зависит от влияния на сердечный ритм (урежение пульса вторично), а также не зависит от экстракардиальных факторов, высвобождения или усиления действия катехоламинов. Дигиталис (Д.) увеличивает способность сердца выполнять работу при данном давлении наполнения. Он обуславливает значительное повышение сердечного выброса при скрытой сердечной недостаточности, но не оказывает влияния при нормальном сердце. Д. вызывает повышение скорости и силы сокращения без увеличения потребности миокарда в кислороде.

Механизм положительного инотропного эффекта Д., по видимому заключается в ингибировании  $(Na^+, K^+)$ -АТФ-азы, что



приводит к накоплению ионов Na в миоплазме кардиомиоцитов, стимуляции Na — Ca — обмена и в итоге к увеличению внутриклеточной концентрации Ca. Однако существует гипотеза, что увеличение притока ионов Ca в клетку связано не с ингибированием АТФ-азной активности, а с увеличением проницаемости клеточных мембран для ионов Ca. Возможно, что сердечные гликозиды способствуют также высвобождению Ca из внутриклеточных депо.

Д. влияет на электрофизиологические свойства сердца: увеличивает возбудимость (способность отвечать на стимулы), автоматизм, что приводит к аритмиям; угнетает проводимость, что может вызвать брадикардию и даже полную поперечную блокаду. Резистентность миокарда к возбудимости при больших дозах Д. уменьшается от предсердия к желудочкам. При введении больших доз Д. повышается автоматизм миокарда и могут возникнуть парные желудочковые экстрасистолы по типу аллоритмии (бигеминия). Повышенный автоматизм волокон Пуркинье увеличивается при возрастании ионов Ca и угнетается при увеличении ионов K. Предсердная тахикардия с атриовентрикулярной блокадой может встречаться при очень малых дозах Д. и быть единственным проявлением дигиталисовой интоксикации, особенно при комбинированной терапии с диуретиками, когда имеется потеря калия. Симпатомиметические амины и эуфиллин увеличивают возбудимость сердца и способствуют появлению аритмий при дигитализации больных. Поэтому в сочетании с дигиталисом их следует применять с большой осторожностью. Резерпин также может содействовать появлению дигиталисных аритмий. Д. способен укорачивать рефрактерный период в желудочках, и это может привести к их фибрилляции, что является обычно причиной смерти при отравлении препаратом.

Д. увеличивает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле и предсердно-желудочковом пучке, что приводит к удлинению атриовентрикулярной проводимости. Это может приводить как к положительному, так и отрицательному эффекту. В тех случаях, когда ХНК сопровождается тахикардией либо мерцательной тахикардией, это свойство Д. является весьма благоприятным. Здесь играет роль не только удлинение рефрактерного периода в атриовентрикулярном соединении, но и увеличение активности блуждающего нерва при одновременном снижении симпатической активности. Д. может вызвать и другие изменения ЭКГ в зависимости от дозы и чувствительности больного к препарату: уменьшение волны T, снижение сегмента ST, которые не поддаются действию атропина; увеличение интервала PR (обычно не более чем до 0,25 с), изменение размеров и формы зубца P, уширение комплекса QRS при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта (после введения атропина устраняется).

Артериальное давление повышается частично вследствие прямого сосудосуживающего периферического эффекта, частично благодаря центральному или рефлекторному действию. Сосудосуживающий эффект Д. может проявиться и в области чревных артерий, что надо иметь в виду, учитывая исходное нарушение кровообращения в них при шоке. Подъем систолического давления вызван увеличением ударного объема; при этом пульсовое давление увеличивается, так как диастолическое



снижается, что способствует улучшению оксигенации тканей. Наличие гипертонии не является противопоказанием к назначению Д.

Данные о влиянии Д. на коронарное кровообращение противоречивы. При терапевтических концентрациях коронарное кровообращение обычно не ухудшается.

Прямое влияние на почки проявляется торможением канальцевой реабсорбции натрия (в больших дозах). Однако этот эффект Д. не играет существенной роли в диурезе.

Рефрактерность к сердечным гликозидам зависит: а) от патогенеза сердечной недостаточности, протекающей с перегрузкой или недогрузкой миокарда кальцием. При перегрузке кальцием трудно рассчитывать на эффект Д.; б) у больных с большим конечно-систолическим объемом ( $\sim 220 \text{ см}^3$ ) и конечно-диастолическим объемом ( $\sim 300 \text{ см}^3$ ) недостаточен положительный инотропный эффект Д., дополнительно требуется назначение и других препаратов; в) повышенная активность симпатико-адреналовой системы (упорная тахикардия) требует присоединения  $\beta$ -адреноблокаторов при снижении дозы сердечных гликозидов и диуретиков. После приема пропранолола по 80—100 мг/сут возможно временное усиление симптомов сердечной недостаточности, не требующее отмены адреноблокаторов.

Д. в комбинации с хинидином приводит к значительному снижению амплитуды и удлинению продолжительности потенциала действия, вызывает удлинение интервала *PR*, появление непароксизмальных тахикардий атриовентрикулярного соединения. Поэтому при присоединении хинидина ранее эффективную дозу Д. следует уменьшить на  $\frac{1}{3}$  или  $\frac{1}{2}$ .

**Ф-кинетика (общая).** Для изучения абсорбции, распределения и экскреции сердечных гликозидов используют два типа методов, основанных на конкурентной связи с белком: определение степени торможения гликозидами включения в эритроциты  $^{86}\text{Rb}$  и радиоиммунологически. Первый метод основан на способности сердечных гликозидов подавлять активность мембранной  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -активируемой АТФ-азы, что приводит к уменьшению способности ионообменного насоса вызывать движение ионов калия из экстрацеллюлярного пространства в клетки. Однако вместо калия в этом методе применяют  $^{86}\text{Rb}$ , который в организме ведет себя аналогично калию, но имеет более длительный период полураспада, что делает его более удобным для применения. Степень подавления активности мембранной АТФ-азы эритроцитов определяют по величине поступления  $^{86}\text{Rb}$  в эти клетки, что находится в прямой зависимости от тормозящего фактора — содержания сердечного гликозида в среде. Следовательно, количество гликозида в исследуемой сыворотке можно определить по степени, с которой тормозится включение  $^{86}\text{Rb}$  в эритроциты в смеси с исследуемой сывороткой по сравнению с эффектом в смеси со стандартной сывороткой, в которой содержание гликозида известно. Второй — радиоиммунный метод — широко используется в определении концентрации дигоксина. Он основан на принципе конкурентного замещения в стандартном комплексе антиген — антитело дигоксина, меченного  $^{125}\text{I}$  или тритием (концентрация которого известна), дигоксином исследуемой сыворотки или плазмы. Поскольку молекулы ди-



Таб  
Рекомендуемые дозы

| Сердечный гликозид              | Внутри  |   |  |
|---------------------------------|---|---|--|
|                                 | быстрая дигитализация   | постепенная дигитализация   | поддерживающая терапия                     |
| Дигоксин                        | 0,75—1,5 мг разделить на 3—4 приема в течение 10—15 ч (редко в один прием). При почечной недостаточности $\frac{1}{2}$ дозы. Далее назначают 0,25—0,5 мг через каждые 6 ч   | 0,125—0,5 мг ежедневно в течение 7 дней                                       | 0,125—0,5 мг в день (в 1—2 приема)         |
| Дигитоксин                      | 1,2—1,6 мг разделить на 4 приема (первая доза может составить $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ суточной). При очень тяжелой сердечной недостаточности (если в течение предшествующих 2 нед больной не получал дигиталис) начинают с 0,6 мг, через 4 ч вводят 0,4 мг, затем через каждые 4—6 ч—0,2 мг | 0,15 мг ежедневно в течение 30 дней   | 0,05—0,2 мг в день                         |
| Целанид (изоланид, ланатозид С) | 1,8—2 мг/сут  | 0,25—0,5 мг или 10—20 капль 0,05% раствора 3—4 раза в день в течение 3—5 дней | 0,25—0,5 мг или 10—20 капль 0,05% раствора |
| Ацетилдигитоксин                | 1,4—1,6 мг/сут  | 0,4—0,8 мг в течение первых 3—5 дней  | 0,1—0,3 мг/сут                             |
| Лантозид                        | —   | —   | 15—20 капль 2—3 раза в день                |
| Строфантин К                    | —   | —   | —  |
| Коргликон                       | —   | —   | —  |

гоксина не могут служить антигеном (из-за своей малой величины), их используют в качестве гаптенов для сывороточного альбумина. Конъюгаты, представляющие собой меченый дигоксин-альбумин, вводят кроликам и получают антитела высокой специфичности и с высоким сродством к свободным гликозидам. Количество измеряемого дигоксина в исследуемой сыворотке

лица 17  
сердечных гликозидов

| Внутривенно  | Терапевтический эффект при быстрой дигитализации |                   |
|--|--|-------------------|
|  | начало   | максимум          |
| 0,25—0,5 мг в течение 5—10 мин (предварительно разводят в 10 мл 5—20—40% раствора глюкозы либо для капельного введения в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида); скорость введения 20—40 капль в 1 мин | В/в 5—30 мин, внутри 2—3 ч                       | 45 мин—1 ч; 4—6 ч |
| 1—2 мг в течение суток   | В/в 0,5—2 ч, внутри 2—5 ч                        | 4—8 ч 7—12 ч      |
| 0,8 мг—первая доза, затем 0,2 мг через каждые 2 ч до 1,6 мг в сутки либо 0,2—0,4 мг 1—2 раза в сутки   | В/в 15—20 мин, внутри 2—3 ч                      | 2—3 ч 4—6 ч       |
| 0,2—0,4 мг (2—4 мл 0,01% раствора) предварительно разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы  | В/в 2—3 ч, внутри 3—5 ч                          | 6—8 ч 6—10 ч      |
| 0,25—0,5 мг (0,5—1 мл 0,05% раствора) 2 раза в день; предварительно разводят в 10—20 мл 5—20% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида  | 2—10 мин   | 15 мин—2 ч        |
| 0,6 мг (1 мл 0,06% раствора) 2 раза в день. Предварительно разводят в 10—20 мл 20% раствора глюкозы  | 5—10 мин   | 30 мин—2 ч        |

больного определяют по количеству вытесненного из комплекса меченого дигоксина в стандартном растворе.

Определение концентрации гликозидов в плазме имеет практическое значение для подтверждения того, что больной действительно получает гликозиды, при толерантности к лечению и при признаках дигиталисной интоксикации.



Таб  
Рекомендуемые дозы

| Сердечный гликозид              | Внутрь  |  |   |
|---------------------------------|---|--|---|
|                                 | быстрая дигитализация   | постепенная дигитализация  | поддерживающая терапия                      |
| Дигоксин                        | 0,75—1,5 мг разделить на 3—4 приема в течение 10—15 ч (редко в один прием). При почечной недостаточности $\frac{1}{2}$ дозы. Далее назначают 0,25—0,5 мг через каждые 6 ч   | 0,125—0,5 мг ежедневно в течение 7 дней  | 0,125—0,5 мг в день (в 1—2 приема)          |
| Дигитоксин                      | 1,2—1,6 мг разделить на 4 приема (первая доза может составить $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ суточной). При очень тяжелой сердечной недостаточности (если в течение предшествующих 2 нед больной не получал дигиталис) начинают с 0,6 мг, через 4 ч вводят 0,4 мг, затем через каждые 4—6 ч—0,2 мг | 0,15 мг ежедневно в течение 30 дней  | 0,05—0,2 мг в день                          |
| Целанид (изоланид, ланатозид С) | 1,8—2 мг/сут  | 0,25—0,5 мг или 10—20 капель 0,05% раствора 3—4 раза в день в течение 3—5 дней | 0,25—0,5 мг или 10—20 капель 0,05% раствора |
| Ацетилдигитоксин                | 1,4—1,6 мг/сут  | 0,4—0,8 мг в течение первых 3—5 дней   | 0,1—0,3 мг/сут                              |
| Лантозид                        | —   | —  | 15—20 капель 2—3 раза в день                |
| Строфантин К                    | —   | —  | —   |
| Коргликон                       | —   | —  | —   |

гоксина не могут служить антигеном (из-за своей малой величины), их используют в качестве гаптен-ов для сывороточного альбумина. Конъюгаты, представляющие собой меченый дигоксин-альбумин, вводят кроликам и получают антитела высокой специфичности и с высоким сродством к свободным гликозидам. Количество измеряемого дигоксина в исследуемой сыворотке



лица 17

сердечных гликозидов

| Внутривенно  | Терапевтический эффект при быстрой дигитализации |                          |
|--|--|--------------------------|
|  | начало   | максимум                 |
| 0,25—0,5 мг в течение 5—10 мин (предварительно разводят в 10 мл 5—20—40% раствора глюкозы либо для капельного введения в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида); скорость введения 20—40 капель в 1 мин<br>1—2 мг в течение суток                        | В/в 5—30 мин,<br>внутри 2—3 ч                    | 45 мин—1 ч;<br>4—6 ч     |
| 0,8 мг—первая доза, затем 0,2 мг через каждые 2 ч до 1,6 мг в сутки либо 0,2—0,4 мг 1—2 раза в сутки   | В/в 0,5—2 ч,<br>внутри 2—5 ч                     | 4—8 ч<br>7—12 ч          |
| 0,2—0,4 мг (2—4 мл 0,01% раствора) предварительно разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы  | В/в 15—20 мин,<br>внутри 2—3 ч                   | 2—3 ч<br>4—6 ч           |
| 0,2—0,4 мг (2—4 мл 0,01% раствора) предварительно разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы  | В/в 2—3 ч,<br>внутри 3—5 ч                       | 6—8 ч<br>6—10 ч          |
| 0,25—0,5 мг (0,5—1 мл 0,05% раствора) 2 раза в день; предварительно разводят в 10—20 мл 5—20% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида<br>0,6 мг (1 мл 0,06% раствора) 2 раза в день. Предварительно разводят в 10—20 мл 20% раствора глюкозы | 2—10 мин<br>5—10 мин                             | 15 мин—2 ч<br>30 мин—2 ч |

больного определяют по количеству вытесненного из комплекса меченого дигоксина в стандартном растворе.

Определение концентрации гликозидов в плазме имеет практическое значение для подтверждения того, что больной действительно получает гликозиды, при толерантности к лечению и при признаках дигиталисной интоксикации.



Прослеживается связь структуры, полярности препарата со степенью абсорбции и метаболизмом сердечных гликозидов. У пожилых лиц снижается абсорбция, объем распределения и экскреция почками сердечных гликозидов (см. далее препараты).

Применение (общее). На основании особенностей Ф-кинетики в лечении больных ХНК различают две фазы. В первую — насыщающую — фазу, т. е. в период от начала лечения вплоть до компенсации, в 1-й день нередко прибегают к одному из трех методов дигитализации: а) метод быстрой дигитализации — вводят нагрузочную дозу в первые 24—36 ч. Этот метод применяют только при клинических испытаниях новых сердечных гликозидов, так как при нем существует опасность передозировки препарата; б) метод умеренно быстрой дигитализации — добиваются терапевтического эффекта в течение 3 дней. В первые сутки обычно вводят 50% средней терапевтической дозы. Препарат назначают дробно, причем величину каждой последующей дозы определяют по ответной реакции на предыдущую и вводят не ранее чем через 1 ч после наступления максимального эффекта. Следующие 2 дня гликозид также вводят дробно, подбирая в конечном итоге оптимальную дозу. Этот метод показан при ХНК, протекающей с тахикардией, наджелудочковыми тахикардиями. О насыщении препаратами дигиталиса можно судить по замедлению частоты сердечных сокращений до 65—75 в 1 мин, увеличению диуреза до 150% исходного, уменьшению одышки. При этом не должно быть симптомов интоксикации; в) метод медленной (постепенной) дигитализации небольшими и средними дозами (табл. 17). Его применяют при ХНК, протекающей с нормальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) или с брадикардией. Фиксированную дозу сердечного гликозида вводят ежедневно до получения терапевтического эффекта. Насыщение строфантином или дигоксином наступает на 5—7-е сутки, а дигитоксином — на 2—3-й неделе. Если за указанный период не получен достаточный терапевтический эффект, то приходится решать, следует ли дозу препарата увеличивать до появления минимальных токсических явлений или правильнее продолжить лечение с той же дозой. Вторая фаза — поддерживающая, когда больному назначают малые дозы сердечного гликозида, достаточные для поддержания уже достигнутой компенсации. Для некоторых больных эта фаза может быть очень длительной, иногда пожизненной. Если в первой фазе прибегают к назначению препарата парентерально или внутрь, то в поддерживающую фазу, как правило, внутрь.

При переводе больного на поддерживающую дозу гликозида следует решить вопрос о целесообразности поддержания того же уровня дигитализации, как и в первой фазе. Достижение компенсации при одном и том же уровне гликозида в крови иногда сопровождается заметным урежением ЧСС. В этих случаях следует еще больше снизить дозу препарата, при этом обычно не снижается его положительный инотропный эффект. Однако при стойкой декомпенсации терапевтический эффект сердечных гликозидов проявляется только при снижении ЧСС до 48—50 в 1 мин. Возможна также поддерживающая прерывистая схема



назначения препарата. Одной из основных причин неадекватного ответа на длительную поддерживающую терапию сердечными гликозидами может быть значительное расширение двигательной активности после выписки больного из стационара. Тогда подобранная в стационаре доза препаратов становится неадекватной. В этих случаях иногда следует ограничить двигательный режим, а не прибегать к повышению дозы гликозидов или к назначению мочегонных средств.

Парентерально сердечные гликозиды вводят чаще всего в/в, так как в/м инъекции строфангина, дигиталиса и др. болезненны (при необходимости в/м инъекции эти препараты вводят вместе с 1—2 мл 2% раствора новокаина).

Внутрь можно вводить сердечные гликозиды, которые устойчивы к среде желудка и кишечника: дигоксин, дигитоксин, ацетилдигитоксин, лантозид и некоторые другие. Препараты строфангина, коргликона быстро разрушаются в желудочно-кишечном тракте. При явлениях портального застоя резко снижается абсорбция сердечных гликозидов и лучше их вводить ректально в виде свечей или микроклизм либо перейти к в/в введению.

Дигитоксин (Digitoxinum) (Дт.). Патентованные названия: Cardigin, Carditoxin и др. Гликозид получают из разных видов наперстянки: пурпуровой, шерстистой. Таблетки по 0,1 мг; свечи по 0,15 мг; за рубежом ампулы по 0,1—0,2 мг в 1 мл 40—50% спиртового раствора.

Ф-динамика см. общую часть. Действие Дт. начинается после в/в введения через 30 мин—2 ч, а после приема внутрь—через 2—5 ч. Максимальный эффект после в/в введения через 4—8 ч, а после приема внутрь—через 7—12 ч. Действие препарата прекращается через 14—21 день после отмены. При передозировке Дт. токсические явления сохраняются в течение 3—14 дней после отмены препарата.

Ф-кинетика (особенности). Из желудочно-кишечного тракта абсорбируется почти полностью (90—100%), поэтому общая концентрация его в плазме в 15—20 раз выше, чем после приема такой же дозы дигоксина; к тому же почечный клиренс Дт. намного ниже, чем дигоксина. Дт.—наименее полярный из всех применяемых в клинике гликозидов. Он на 97% связывается с белком плазмы. В отличие от дигоксина Дт. в основном метаболизируется в печени путем гидролиза и в виде неактивных генинов (эпидигитоксигенина) экскретируется главным образом почками. Примерно 20—30% введенной дозы экскретируется с желчью, но затем вновь реабсорбируется из желудочно-кишечного тракта (энтеропеченочная рециркуляция). Около 25% продуктов метаболизма Дт. экскретируется с фекалиями.

Концентрация в плазме: терапевтическая 14—26 нг/мл, токсическая более 34 нг/мл. Период полувыведения 7 дней. Дт. обладает кумулятивным действием. Снижение почечной элиминации мало влияет на экскрецию препарата из организма. Поэтому Дт. можно применять и при почечной недостаточности.

Применение. Внутрь (см. табл. 17). В/в—по 0,25 мг через каждые 6—8 ч; вводят после разбавления в 20 мл 5% раствора глюкозы. Общая суточная доза 1—2 мг, в среднем 1 мг.

Показания и противопоказания общие (см. ниже).



Дигоксин (Digoxinum) (Дг.). Патентованные названия: Cedoxin, Dygolan, Oxudigitoxin и др. Гликозид содержится в листьях наперстянки шерстистой. В структуре агликона имеется две гидроксильные и две метильные группы. Таблетки по 0,125; 0,25 мг (за рубежом 0,375 и 0,5 мг); ампулы по 0,25 мг в 1 мл (1 мл 0,025% раствора).

Ф-динамика см. в общей части.

Ф-кинетика (особенности). Около 60—85% принятого внутрь Дг. абсорбируется в основном в тонком кишечнике. Однако биоусвояемость таблеток Дг., вырабатываемых различными фирмами, может существенно отличаться. У больных с нарушенной абсорбцией биоусвояемость может быть очень низкой. У  $1/3$  больных бактерии кишечника образуют восстановленные метаболиты Дг., не обладающие инотропным эффектом. Такие препараты, как холестирамин, могут нарушать абсорбцию Дг.

Дг. распределяется в основном в тканях, бедных жиром. Поэтому при индивидуальном дозировании важно определить величину «идеальной массы тела» для данного больного (по соответствующим таблицам). Только 20—25% Дг. находятся в плазме в связанном с белком состоянии. Небольшая часть Дг. превращается в активные и неактивные метаболиты путем гидролиза, окисления и конъюгации вплоть до образования конечных метаболитов. Например, один из путей биотрансформации начинается с гидролиза и высвобождения сахаров (в желудке или в печени) с образованием 3-β-дигоксигенина. Затем следует быстрое окисление до 3-кето-дигоксигенина, далее эпимеризации до 3-α(эпи)-дигоксигенина. И наконец, после конъюгации с глюкуроновой кислотой образуются полярные конечные метаболиты, не оказывающие эффекта на миокард. Это надо учитывать при оценке результатов определения концентрации Дг. в плазме радиоиммунным методом. 80% принятой дозы экскретируется с мочой в неизмененном виде в течение 7 дней. Основной механизм экскреции — клубочковая фильтрация. Небольшое количество Дг. выводится путем канальцевой секреции.

Начало действия Дг. через 5—30 мин после в/в введения и через 2—3 ч после приема внутрь. Максимум эффекта достигается через 45 мин—1 ч, а продолжительность эффекта до 5 ч после в/в введения и в течение 4—6 ч после приема внутрь. Концентрация в плазме крови: терапевтическая (при отсутствии гипокалиемии) 0,8—1,6 нг/мл, токсическая более 2—2,4 нг/мл. Однако индивидуальные различия существенны; например, токсическая концентрация может колебаться от 0,9 до 6 нг/мл. Элиминация Дг. зависит от возможного взаимодействия с другими препаратами. Например, верапамил замедляет как почечную, так и внепочечную элиминацию Дг. на 35—45%. Присоединение к Дг. хинидина приводит у 90% больных к повышению концентрации Дг. почти в 2 раза (возрастает опасность токсического действия Дг.). Это взаимодействие впервые описано только в 1978 г. и еще недостаточно изучено. Присоединение амиодарона приводит к повышению концентрации Дг. на 69% и т. д. Следовательно, при сочетании Дг. с хинидином, верапамилом, амиодароном, а также с нифедипином требуется уменьшить дозу Дг. на 30—50%. Период полуэлиминации Дг. ( $t_{1/2\beta}$ ) даже у больных с



нормальной функцией почек может варьировать в 1,9—3 раза и в среднем равен 36—38,6 ч. Объем кажущегося распределения (V) уменьшается у больных с нарушенной функцией почек: с 7,3 л/кг (у здоровых) до 4,5 л/кг и менее (при анурии). Концентрация Дг. и его метаболитов выше в здоровом миокарде, чем в сыворотке (например, в 5,4 раза и даже более). В миокарде с признаками фиброза при исследовании сердец при их трансплантации не выявлена связь между концентрацией Дг. в плазме и в ткани миокарда, причем в миокарде концентрация Дг. снижена. Рецепторы, ответственные за кардиальные эффекты сердечных гликозидов, не изолированы и полностью не охарактеризованы. Однако имеются доказательства, что они близко связаны с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азами, которые представлены в микросомальной фракции миофибрилл человеческого сердца. Связывание сердечных гликозидов в миокарде осуществляется в микросомальной фракции. Важно подчеркнуть, что определение концентрации Дг. в сыворотке вполне адекватно характеризует концентрацию его в рецепторных зонах. В миокарде меньше неизмененного Дг. (25,7%) и больше гидролизированных и конъюгированных метаболитов. В сыворотке больше неизмененного Дг. (57,6%).

Применение см. табл. 17.

Поддерживающую дозу (ПД) для приема внутрь можно подсчитать, исходя из величины нагрузочной дозы (НД) и ее элиминации:

$$\text{ПД} = \text{НД} \times \% \text{ элиминации.}$$

При этом следует иметь в виду, что при клиренсе креатинина (Кл. кр.) 100 мл/мин ежедневно элиминируется из организма 34% принятого Дг., а при падении Кл. кр. до 10 мл/мин — только 14%. Тогда, исходя из линейной зависимости, процент ежедневной элиминации (ЕЭ) Дг. можно представить следующим образом:

$$\text{ЕЭ} = 14 + (\text{Кл. кр.}/5)\%$$

или в развернутом виде:

$$\text{ПД} = \text{НД} \times \left( 14 + \frac{\text{Кл. кр.}}{5} \right) (\text{мг/сут}).$$

Среднюю ПД можно определить путем такого приблизительного подсчета: при Кл. кр. 50—80 мл/мин —  $1/2$  нормальной ПД (для дигитоксина можно полную), при Кл. кр. менее 10 мл/мин (тяжелая почечная недостаточность) —  $1/4$  и менее от нормальной ПД.

При проведении перитонеального диализа или гемодиализа из организма удаляется только 2—3% дигоксина. В случаях гипокалиемии (3 ммоль/л и менее) доза Дг. должна быть снижена на  $1/3$  в срочных случаях, но правильнее сначала добиться нормализации уровня калия в крови и только затем начать лечение Дг. При операциях на сердце или кардиоверсии желательно за 3 дня отменить Дг. либо поддерживать концентрацию его на уровне ниже 0,8 нг/мл. Заболевания печени не являются основанием для изменения дозы. Следует иметь в виду, что концентрация Дг. в плазме ниже при физической активности и, напротив, повышается в состоянии покоя (при иммобилизации), возможно, за счет



поступления Дг. в кровь из мест связывания в скелетных мышцах.

Наперстянка пурпуровая в порошке (*Pulvis foliorum Digitalis*). Содержит вторичные гликозиды дигитоксин и гитоксин. Активность 50—66 ЛЕД или 10,3—12,6 КЕД в 1 г. Выпускают таблетки и порошки по 0,05 г.

Применение. По 0,05—0,1 г на прием в зависимости от возраста (детям по 0,005—0,06 г) и состояния больного. Высшая разовая доза 0,1 г, суточная 0,5 г. Предпочтительно применение препаратов дигоксина или дигитоксина.

Целанид (*Celanidum*) (Ц.). Патентованные названия: изоланид (*Isolanid*), *Lanatosidum C*, цедиланид (*Cedilanid*) и др. Первичный гликозид — дигиланид или ланатозид С из листьев наперстянки шерстистой. Активность Ц. 14 000—16 000 ЛЕД или 3200—3800 КЕД в 1 г. Таблетки по 0,25 мг; флаконы по 10 мл 0,05% раствора (0,5 мг в 1 мл); ампулы по 1 мл 0,2% раствора (0,2 мг в 1 мл).

Ф-динамика см. выше.

Применение см. табл. 17.

Ацетилдигитоксин (*Acetyldigitoxinum*) (Ац.). Патентованные названия: ациланид (*Acyllanid*), ацедоксин (*Acedoxin*) и др. Является продуктом ферментативного расщепления дигиланида А. Таблетки по 0,2 мг, ампулы по 2 мл 0,01% раствора (0,1 мг в 1 мл).

Ф-динамика и Ф-кинетика. Близок к дигитоксину. Однако обладает меньшим кумулятивным эффектом, чем дигитоксин.

Применение см. табл. 17.

Лантозид (*Lantosidum*) (Л.). Содержит сумму гликозидов из листьев наперстянки шерстистой; 1 мл Л. по активности соответствует 0,2 г листьев наперстянки пурпуровой. Флаконы по 15 мл. Действие: начало через 15—30 мин, максимум через 2 ч.

Применение. Внутрь по 15—20 капель 2—3 раза в день. Применяют в основном в амбулаторной практике при поддерживающей терапии сердечными гликозидами.

**ПРЕПАРАТЫ СТРОФАНТА.** Строфантин К. (*Strophanthinum*) (Ст.). Содержит в основном К-строфантин-β и К-строфантозид. В 1 г содержится 43 000—58 000 ЛЕД или 5800—7100 КЕД. Ампулы по 1 мл 0,05% раствора. Препарат К-строфантин-β: в 1 г 44 000—56 000 ЛЕД.

Ф-динамика (см. также выше). Начало эффекта Ст. через 2—10 мин, максимум через 15 мин—2 ч. Поглощается миокардом быстрее, чем дигитоксин. Связывается со специфическими рецепторами на мембранной поверхности, тогда как значительная часть дигитоксина связывается внутри клетки. Скорость развития положительного инотропного эффекта строфантина зависит от скорости его поступления к соответствующим рецепторам миокарда и быстроты их взаимодействия.

В действии Ст. на левый желудочек можно выделить несколько фаз: 1) разгрузка желудочка и положительное инотропное действие; 2) развитие брадикардии, вызывающей включение механизма Франка—Старлинга и увеличение ударного объема; 3) возвращение показателей к исходному уровню. В итоге Ст. мало влияет на частоту сердечных сокращений и на



проводимость по предсердно желудочковому пучку. Не обладает кумулятивным эффектом. Однако если больной ранее получал другие сердечные гликозиды, то следует сделать перерыв в зависимости от свойств предшествующего препарата (после приема дигоксина 12—24 ч, а после приема дигитоксина 7—14 дней). Имеются данные о том, что Ст., введенный вечером, действует сильнее, чем в другое время суток. При выраженной гипоксии повышается его токсичность (замедляется экскреция из организма). Ст.—малоустойчивый гликозид и при приеме внутрь малоэффективен.

**Ф-кинетика.** Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составляет в среднем 23 ч, экскреция с мочой за сутки 37—42% от введенной дозы.

**Применение:** 1) в/в разовая доза 0,5 мг, суточная 1 мг (соответственно 1 и 2 мл 0,05% раствора). Предварительно раствор Ст. разводят в 10—20 мл 5% или 20% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Вливание медленное—в течение 5—6 мин либо капельно (тогда растворяют Ст. в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы). Правильно вводить Ст. в/в 2 раза в день—утром и вечером в соответствующих дозах; 2) в/м вводят только при отсутствии возможности ввести в/в. Из-за болезненности в месте инъекции предварительно вводят в то же место 5 мл 2% раствора новокаина, а дозу Ст. разводят в 1 мл 2% раствора новокаина. При сниженной функции почек дозу следует уменьшить.

**Строфантин G.** Патентованные названия: Oubaine, Purostrophan и др. Применяется как стандарт при биологической оценке препаратов строфантина и очень часто в экспериментальной фармакологии.

**Коргликон (Corglyconum)** содержит сумму гликозидов из листьев ландыша. Ампулы по 1 мл 0,06% раствора.

**Ф-динамика.** По характеру действия близок строфантину. Эффект наступает быстро и несколько более продолжителен, чем после в/в введения строфантина.

**Применение** см. табл. 17.

Другие препараты сердечных гликозидов подробно в справочнике не освещаются.

**Показания к применению сердечных гликозидов (СГ) (общие).**  
1. Сердечная недостаточность независимо от типа (лево- или правожелудочковая). СГ особенно показаны при сердечной недостаточности вследствие перегрузки при гипертонии, поражениях клапанов сердца, атеросклеротическом кардиосклерозе. Малоэффективны при тиреотоксикозе (при этом повышена чувствительность миокарда к СГ), при гипоксии и дефиците тиамин. Дигиталис не показан при шоке и в случаях тампонады сердца. Спорным остается вопрос о применении сердечных гликозидов на ранних стадиях хронической сердечной недостаточности. У таких больных они не увеличивают сердечный выброс. Однако даже при ранних клинических признаках сердечной недостаточности, когда имеется только пониженная переносимость физических нагрузок, профилактическое назначение, например, малых доз дигоксина (0,25—0,375 мг/сут) может привести к повышению толерантности к нагрузкам, улучшению функционального состояния сердечно-сосудистой системы.



2. Мерцательная тахикардия—для уменьшения частоты сокращений желудочков и устранения дефицита пульса. Пульс следует поддерживать на уровне 60—80 в 1 мин в покое и не более 100 в 1 мин при умеренной физической нагрузке.

3. Трепетание предсердий: а) для перевода в мерцательную аритмию; б) с целью усиления атриовентрикулярной блокады; для урежения частоты желудочковых сокращений; в) для перевода в нормальный синусовый ритм.

4. Пароксизмальная предсердная и узловая атриовентрикулярная тахикардия. Следует иметь в виду, что суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия с частичной атриовентрикулярной блокадой может быть результатом тяжелой интоксикации дигиталисом. Поэтому крайне опасно вводить препараты дигиталиса, если не установлена причина аритмии. При пароксизмах желудочковой тахикардии дигиталис увеличивает опасность фибрилляции желудочков.

5. Инфаркт миокарда—только при выраженной сердечной недостаточности. При шоке либо при отсутствии признаков сердечной недостаточности СГ не показаны.

6. Стенокардия. СГ показаны только при наличии сердечной недостаточности. Учащение приступов стенокардии при приеме СГ может быть в период установления компенсации, что скорее зависит от увеличения физической активности у больных, а не от влияния СГ на коронарное кровообращение.

7. Острый миокардит. СГ назначают только при развившейся сердечной недостаточности, причем в сниженных дозах.

8. Нарушения проводимости. При частичной блокаде СГ могут вызвать полную блокаду сердца. Однако у больных с выраженной сердечной недостаточностью СГ можно с осторожностью использовать в дозах, которые не увеличивают степень блокады. При полной блокаде без приступов Адамса-Стокса-Морганьи СГ можно применять спокойно, но только в терапевтических дозах. Идиовентрикулярный ритм обычно не ускоряется, если нет токсической концентрации препарата в крови.

9. Клапанные пороки сердца—только в стадии сердечной декомпенсации. СГ оказывают незначительное действие при митральном стенозе в случаях нормального синусового ритма, при гипертрофическом субаортальном стенозе, дают небольшой эффект при аортальной недостаточности, особенно сифилитической этиологии.

**Противопоказания.** Выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада различной степени, приступы Адамса-Стокса-Морганьи, нестабильная стенокардия. Осторожное применение при остром инфаркте миокарда. Относительные противопоказания: гипертрофический субаортальный стеноз, митральный стеноз с брадиаритмией, амилоидоз сердца, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Риск развития интоксикации возрастает при гипокалиемии, гипоксии, гиперкальциемии, гипомagneмией, микседеме, почечной или печеночной недостаточности, при небольшой массе тела (<65 кг), у лиц пожилого возраста (снижается абсорбция, объем распределения и почечная элиминация). Не всегда при интоксикации препаратами дигиталиса нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта предшествуют нарушениям ритма сердца.



Осторожно комбинировать с верапамилом (замедляет экскрецию дигоксина), а также с хинидином, амиодароном и нифедипином. При приеме с диуретиками может возрасти азотемия и гипокалиемия.

## ДИУРЕТИКИ

Диуретики призваны вывести с мочой отечную жидкость из организма больного ХНК. При ХНК имеется положительный баланс натрия в организме (количество принятого с пищей натрия превышает его выведение). Выведение натрия из организма сопровождается спадом отеков. Отсюда особенно большая роль диуретиков, повышающих натрийурез.

Диурез может быть увеличен с помощью как внепочечного, так и почечного механизма.

**Внепочечные механизмы:** а) торможение высвобождения антидиуретического гормона (гипотонические растворы, алкоголь); б) увеличение сердечного выброса и почечного кровотока (дигиталис); в) мобилизация периферической отечной жидкости (альбумин в/в при гипопротейнемических состояниях). Для больных ХНК (сердечной) в основном имеет значение п. «б», на чем частично основано и применение сердечных гликозидов, которые, однако, не называются диуретиками.

**Почечные механизмы.** В норме ежедневно гломерулярный фильтрат составляет около 200 л, а суточный диурез — немного более 1 л, т. е. более 99% гломерулярного фильтрата реабсорбируется в почечных канальцах. Диуретики призваны уменьшить (не более чем на 1%) канальцевую реабсорбцию.

**Величина натрийдиуретического эффекта диуретиков, а следовательно, и величина диуреза зависит от следующих факторов:** 1) механизма действия диуретика на клеточном уровне и на уровне нефрона; 2) фармакокинетики диуретика; 3) состояния больного: стадии недостаточности кровообращения, состояния водно-электролитного обмена, гормональной активности надпочечников; 4) методики применения диуретика (способ введения, дозировка, частота введения, сочетанное применение диуретиков и других препаратов).

**Механизмы действия. 1. Клеточные механизмы:** а) избирательное подавление активности ферментов, участвующих в обеспечении процессов транспорта натрия через клетку — блокада системы активного транспорта ионов натрия (натриевых насосов) и ее энергообеспечения в области базальной мембраны канальцевого эпителия, обращенного к околоканальцевой жидкости (фуросемид, этакриновая кислота); б) снижение проницаемости клеточных мембран для натрия — блокада механизмов пассивного переноса натрия в области апикальных мембран канальцевых клеток, обращенных в просвет канальцев почек (триамтерен, амилорид и альдактон в конечной фазе его действия). Механизм «а» дает более сильный диуретический эффект, чем механизм «б». 2. На уровне нефрона: а) клубочек: сердечные гликозиды, ксантиновые производные. Диуретический эффект слабый, так как большая часть натрия реабсорбируется в канальцах. Эти препараты не называют диуретиками, и в этой части справочника они не рассматриваются; б) проксимальный каналец: здесь



реабсорбируется большая часть (70—80%) гломерулярного филътрата (натрий и вода), поэтому в оставшейся в просветах канальцев первичной моче концентрация натрия не меняется. В клинике используют ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) и осмотические диуретики (мочевина, маннитол); в) восходящая часть петли Генле: здесь натрий активно реабсорбируется без воды. Диуретики могут действовать на всем протяжении или в медуллярном отрезке этого отдела (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид) либо в кортикальном сегменте (тиазидные — гидрохлортиазид, гипотиазид, циклометиазид, политиазид, петиазидные сульфаниламиды — хлорталидон, или оксодолин, бринальдикс); г) дистальный каналец: здесь натрий продолжает активно реабсорбироваться без воды (около 7%). Диуретики могут быть конкурентными антагонистами альдостерона (спиронолактон) и неконкурентными антагонистами альдостерона (триамтерен, амилорид). Они малоэффективны в отношении увеличения диуреза, однако обладают важным свойством — калийсберегающим; д) ртутные диуретики не рассматриваются, так как они утратили свое значение для клиники.

По силе эффекта диуретики подразделяются на мощные (фуросемид, этакриновая кислота), умеренные (тиазидные) и слабые (спиронолактон: триамтерен, амилорид). Мощные и умеренные диуретики вызывают потерю калия, слабые — калийсберегающие.

Гипокалиемия может возникнуть как следствие применения мощных и умеренных диуретиков. В организме человека содержится около 3500 ммоль калия, из которых 98% — во внутриклеточной жидкости и только 2% (70 ммоль) — во внеклеточной. Плазма крови содержит около 15 ммоль калия. Тиазидные диуретики (ТД) вызывают уменьшение общего обменноспособного калия и общего калия на 3—10%, особенно у пожилых лиц и при застойной сердечной недостаточности. В течение суток в норме калий экскретируется: с калом около 10 ммоль, с потом — 7,5 ммоль/л, с мочой — 60—90 ммоль. ТД вызывают гипокалиемию из-за повышенной экскреции калия в основном с мочой и перераспределения калия во внутри- и внеклеточной жидкости, в частности, в условиях вызываемого ТД метаболического алкалоза вследствие экскреции с мочой водородных ионов. Частичная компенсация происходит благодаря переходу ионов водорода из клеток в обмен на поступление калия из плазмы и внеклеточной жидкости во внутрь клетки. Развитию гипокалиемии способствуют: механизм действия диуретика (ТД или диуретика «петли Генле»), его доза, пожилой возраст, пол, другие заболевания. При гипокалиемии отмечают мышечная слабость, запор, анорексия, ЭКГ-изменения (снижение сегмента ST, снижение амплитуды или инверсия волны T, сливающейся с волной U, что дает картину удлинения интервала Q—T).

Для коррекции и профилактики гипокалиемии используют обогащенную калием диету (около 80 ммоль/сут); прерывистое применение препаратов, вызывающих потерю калия, добавление калия в виде специальных шипучих или медленно высвобождающихся таблеток калия хлорида по 8—21 ммоль (потребность 15—50 ммоль/сут). Комбинированные таблетки, содержащие диуретик и KCl, не содержат достаточного количества



калия. Препараты, содержащие калий, лучше назначать не в тот день, когда применяется диуретик, а при необходимости — в тот же день, но в другое время. Следует помнить, что запасы калия восстанавливаются только в дни, свободные от приема диуретиков (например, после отмены фуросемида — через 36 ч, гипотиазида — 4—6 дней). Рекомендуются ограничение натрия в пище (до 5—6 г поваренной соли). Применяется для профилактики гипокалиемии также комбинация диуретиков либо с калийсберегающими препаратами — триамтереном, амилоридом, спиронолактоном, либо с  $\beta$ -адреноблокаторами, либо с каптоприлом. В случаях развития алкалоза подключают ингибиторы карбоангидразы (диакарб, диамокс).

Кроме гипокалиемии, диуретики могут вызвать: а) повышенную экскрецию с мочой ионов магния, что приводит к его дефициту и развитию тяжелых аритмий, особенно при сочетании диуретиков с амилоридом. В этих случаях следует ввести препараты магния в/в или внутрь; б) гипонатриемию вследствие перемещения ионов натрия во внутрь клетки в связи с выходом воды из клетки во внеклеточное пространство. При концентрации натрия в сыворотке крови менее 125 ммоль/л появляются тошнота, головная боль, летаргия, кома. Тогда в/в вводят 400—1400 ммоль хлорида натрия (в 600 мл воды) вместе с фуросемидом (диуретик «петли Генле»), а также сульфат магния (ионы магния); делают перерыв в приеме диуретиков до восстановления содержания электролитов в крови. В дальнейшем изменяют дозу диуретиков и комбинации препаратов.

Гиперкалиемия возможна как следствие применения калийсберегающих диуретиков и особенно при почечной недостаточности. Признаки: дискомфорт в области живота, мышечная слабость, металлический вкус, ригидность и парестезии в руках и ногах, ЭКГ-изменения (высокая волна Т, низкая волна Р, уширенный комплекс QRS), внезапная остановка сердца.

Коррекция: а) гидрокарбонат натрия в/в по 40—160 мэкв, можно повторить через несколько минут, если ЭКГ-признаки не исчезают; б) декстроза 300—500 мл 20% раствора с инсулином (из расчета 1 ЕД инсулина на 3 г декстрозы); в) кальция хлорид или глюконат 10 мл 10% раствора в/в при выраженных изменениях ЭКГ; можно при необходимости повторить через несколько минут. Поскольку эффект кальция потенцируется дигиталисом, больным, получающим сердечные гликозиды, вводить препараты кальция надо с большой осторожностью. Катионообменные смолы (натрия полистиринсульфонат) внутрь или ректально. Диализ высокоэффективен.

Толерантность к диуретикам может развиваться вследствие: 1) нарушения электролитного обмена (чаще всего гипокалиемии); 2) нарушений кислотно-щелочного равновесия при ХНК (метаболического алкалоза из-за дефицита калия и хлора); 3) гипоальбуминемии; в этих случаях вводят осмотические диуретики (маннит, мочевины) и дополнительно плазму крови или альбумин (особенно при острой сердечной недостаточности со сниженной почечной фильтрацией). Однако осмотические диуретики в первую фазу действия увеличивают объем циркулирующей крови и у больных ХНК это может привести к острой левожелудочковой недостаточности и отеку легких.



## Диуретики, действующие на проксимальный отдел нефрона (ингибиторы карбоангидразы и осмотические)

**Диакарб** (Diacarbum), ацетазоламид (Acetazolamide) (Ац.). Патентованные названия: фонурит (Fonurit), Diamox и др. Химическое название: 2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид. Таблетки по 0,25 г.

**Ф-динамика** (см. выше).  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ . Эта реакция протекает медленно в отсутствие энзима. Угольная кислота диссоциирует на ионы водорода и натрия гидрокарбоната. В почках функция карбоангидразы состоит в образовании ионов водорода, которые обмениваются на натрий в гломерулярном фильтрате. Торможение энзима уменьшает снабжение ионами водорода, и натрий вместе с гидрокарбонатом остается в канальцевом просвете. Моча в этом случае становится щелочной из-за высокого содержания натрия гидрокарбоната. Увеличение экскреции натрия приводит к возрастанию диуреза.

Ац. угнетает активность карбоангидразы в почках и уменьшает щелочной резерв в организме. Экскреция щелочной мочи делает более кислой межклеточную жидкость, т. е. развивается метаболический ацидоз, который может сопровождаться изменениями со стороны ЦНС — сонливостью, дезориентацией. Ац. — слабый диуретик. Диуретический эффект наступает в первые 6 ч после приема Ац. Аналогичными свойствами обладают и новые ингибиторы карбоангидразы: Ethoxzolamide (Cardrase) \* по 62,5—250 мг один или несколько раз в день; Dichlorphenamide (Daramide) \* — наиболее сильный из этой группы — назначают по 25—100 мг. Ац. малоэффективен при отеках почечного происхождения, а при циррозе печени применение его нежелательно из-за повышенной чувствительности больных к гипокалиемии. Препарат оказывает благоприятное действие при эпилепсии, возможно, вследствие вызываемого им ацидоза.

**Ф-кинетика.** Ац. хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь.

**Применение.** Внутрь по 0,125—0,25 г (редко 0,5 г) 1 раз в день (утром). Диуретический эффект лучше при прерывистом назначении по 3—5 дней с перерывом 2—4 дня.

**Показания.** ХНК с отеками, глаукома, эпилепсия.

**Противопоказания.** Склонность к ацидозу, болезнь Аддисона, заболевания печени и почек, диабет и уремия.

**Мочевина** (Urea pura). Патентованные названия: карбамид (Carbamid), Ugeaphil и др. Флаконы по 30; 45; 60 и 90 г вместе с флаконом 10% раствора глюкозы (75; 115; 150 и 225 мл) для получения 30% раствора мочевины.

**Ф-динамика.** В диуретическом действии мочевины важную роль играет осмотический эффект. Осмотические диуретики, фильтруясь в клубочках, практически не абсорбируются из канальцевой жидкости. Повышенная осмотическая концентрация препятствует реабсорбции воды. Нерабсорбируемая вода понижает концентрацию натрия в канальцевой жидкости, что приводит к уменьшению скорости обратного всасывания. Вода, натрий, хлор и калий выделяются в повышенных количествах. Мочевину, как и другие осмотические мочегонные, вводят в/в. Повышение осмотической концентрации крови приводит к выхо-



ду воды в организме из интерстициального пространства во внутрисосудистое. В результате увеличивается количество циркулирующей жидкости, что может вызвать нежелательное явление — усиление сердечной недостаточности вплоть до развития сердечной астмы.

**Применение.** 30% раствор мочевины, приготовленный ex tempore (60—90 г мочевины растворяют в 150—225 мл 10% раствора глюкозы), вводят в/в (после охлаждения) капельно со скоростью 40—60—80 капель в 1 мин. Общая доза мочевины 1 г/кг. Эффект наступает через 15—30 мин, достигает максимума через 1—1½ ч и длится от 5 до 14 ч. Повторное в/в вливание можно повторить через 12—24 ч. На область венепункции накладывают гепариновую мазь (профилактика флебита). Зарубежный препарат Urevert представляет собой очищенный препарат мочевины в растворе инвертного сахара.

**Показания.** Отеки при ХНК, отек легких.

**Противопоказания.** Выраженная почечная и печеночная недостаточность, циркуляторный коллапс, отек мозга при остром нарушении мозгового кровообращения, внутричерепные кровоизлияния. Одновременно нельзя назначать другие диуретики. При в/в введении нельзя допускать попадания раствора под кожу из-за опасности некроза тканей.

**Маннит (Mannit).** Патентованные названия: маннитол, Osmitol и др. Химическое название: шестиатомный спирт, относится к группе сахаров. Флаконы по 30 г или 15% раствор (готовый) в ампулах по 200; 400 или 500 мл.

**Применение.** Готовый 15% раствор или приготовленный ex tempore 10—15—20% раствор на изотоническом растворе хлорида натрия либо 50% растворе глюкозы вводят в/в из расчета 1—1,5 г/кг по 80—100 капель в 1 мин, редко струйно в течение 10—15 мин. Суточная доза не должна превышать 140—180 г. Диуретический эффект наступает через 15—20 мин и продолжается 4—5 ч.

**Показания.** Отек легких, отек мозга, острая почечная недостаточность с сохраненной фильтрационной способностью почек.

**Противопоказания.** Нарушенная выделительная функция почек. Неэффективен при азотемии у больных циррозом печени и с асцитом.

#### Диуретики, действующие на восходящую часть петли Генле (мощные диуретики)

К действующим на всем протяжении или в медулярном отрезке петли Генле (мощные диуретики) относят фуросемид, этакриновую кислоту, буметанид\*.

**Фуросемид (Furosemidum) (Ф.).** Патентованные названия: лазикс (Lasix) и др. Химическое название: 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантраниловая кислота. Представляет собой сульфонамидное производное, но в соединении не с бензотиазидовой группой, как в молекуле тиазидовых диуретиков, а с антрраниловой кислотой.

Таблетки по 40 мг, ампулы по 2 мл 1% раствора. Пролонгированная форма — фуросемид ретард\* 60 мг.



Ф-динамика. Ф. является мощным диуретиком. Диуретический эффект связан с угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора на всем протяжении петли Генле, особенно в восходящем отделе. Ф. в 2 раза увеличивает потерю калия. Более высокое соотношение натрий/калий в моче при применении Ф. по сравнению с тиазидовыми диуретиками дало основание считать Ф. относительно калийсберегающим средством. Однако при выраженном диуретическом действии абсолютные потери калия после приема Ф. весьма значительные — до  $\frac{1}{3}$  всего внеклеточного калия в течение 2 ч после внутривенного введения препарата. Потеря калия сопровождается повышенной секрецией альдостерона, поэтому полезно сочетать назначение Ф. с калийсберегающими диуретиками. Вызывает снижение толерантности к глюкозе. Можно использовать его в качестве гипотензивного препарата, в том числе вместе с резерпином и другими гипотензивными средствами. Действие Ф. после приема внутрь начинается через 30 мин — 1 ч, продолжительность действия 4—8 ч. После в/в введения диуретический эффект наступает через 5—15 мин и длится до 3 ч.

После приема капсул Ф. ретарда по 60 мг поступление Ф. из желудочно-кишечного тракта задерживается, но общий диурез в течение 48 ч не возрастает, по сравнению с обычными таблетками Ф. по 40 мг, по-видимому, из-за низкой относительной биоусвояемости Ф. ретарда. Эквивалентные дозы: 30 мг Ф. в таблетках равны 40 мг Ф. ретарда в капсулах.

Ф-кинетика: 1) при разовом приеме внутрь 40 мг Ф. утром с 150 мл воды максимальная концентрация в плазме крови через  $1\frac{1}{2}$  ч достигает 672 нг/мл. Площадь под кривой концентрация—время (АИС<sub>0—48 ч</sub>) в первые дни равна  $2586 \pm 1142$  нг·(ч/мл), а при длительном приеме —  $2804 \pm 991$  нг·(ч/мл). Экскретируется с мочой в первые дни  $36,5 \pm 8,7\%$  от принятой дозы, а в последующие дни —  $33,2 \pm 9,3\%$ ; 2) при разовом приеме внутрь 60 мг капсулы Ф. ретарда утром с 150 мл воды максимальная концентрация Ф. в плазме крови через 4 ч достигает 107 нг/мл. АИС<sub>0—48 ч</sub> равна  $2169 \pm 944$  нг·(ч/мл), а при длительном приеме —  $1823 \pm 304$  нг·(ч/мл). Экскретируется с мочой в первые дни  $13,5 \pm 2,6\%$  от принятой дозы, а в последующие дни —  $33,2 \pm 9,3\%$ . Относительная биоусвояемость Ф. ретарда 60 мг по сравнению с таблетками Ф. по 40 мг составляет 73%.

Применение: 1) принятые внутрь однократно натощак утром 40 мг могут вызвать значительный и даже профузный диурез — до 4—5 л с потерей за сутки около 500 ммоль натрия, т. е. 10% содержания общего обменного натрия у больного с анасаркой, а у больного с небольшими отеками — обезвоживание и обессоливание. При недостаточном диуретическом эффекте дозу Ф. можно постепенно увеличивать до 120 и даже 240 мг в 2—3 приема с интервалом 6 ч. В качестве гипотензивного средства Ф. назначают по 0,02 г ( $\frac{1}{2}$  таблетки). Запасы калия восстанавливаются в дни, свободные от приема Ф., через 36 ч после отмены его; 2) внутрь Ф. ретард по 60 мг утром натощак со 150 мл воды; 3) в/в или в/м по 0,02 г 1 раз в 2 дня и редко ежедневно по 0,02—0,04 г. Однако при ХНК нет преимущества в диуретическом эффекте после в/в введения по сравнению с приемом внутрь; разница только в скорости наступления дей-



ствия. Иногда полезна комбинация Ф. внутрь с калийсберегающими препаратами либо с гипотиазидом, клопамидом, либо даже с этакриновой кислотой.

**Показания.** ХНК с отеками, отек легких и мозга, отравление препаратами, выделяющимися преимущественно с мочой; ГБ, гипертензия с умеренно выраженной хронической почечной недостаточностью.

**Противопоказания.** Гиповолемия, выраженная анемия, тяжелая почечная недостаточность (относительное противопоказание); выраженные нарушения печени, первые месяцы беременности. Осторожно применять у детей, особенно в связи с ототоксичностью (риск возрастает при комбинации с антибиотиками).

**Этакриновая кислота** (*Acidum etacrynicum*) (ЭК). Патентованные названия: урегит (*Uregit*), *Edecril* и др. Химическое название: 2,3-дихлор-4-(2-метилденбутил)-феноксисукусная кислота. Таблетки по 0,05 и 0,1 г; ампулы по 0,05 г.

**Ф-динамика.** ЭК, как фуросемид, является мощным диуретиком, однако не увеличивает выделение натрия гидрокарбоната и существенно не нарушает электролитный обмен. Такая особенность, возможно, связана с тем, что ЭК действует только в медуллярном отрезке петли Генле, а не на всем ее протяжении, как свойственно фуросемиду. Действие препарата начинается через 30 мин—1 ч и продолжается 4—9 ч.

**Применение.** Внутрь назначают 50 мг утром после еды (при необходимости дозу увеличивают до 150—200 мг). Существует зависимость между дозой и диуретическим эффектом. Однако следует иметь в виду, что ЭК хуже переносится больными, чем фуросемид. Иногда полезна комбинация с калийсберегающими препаратами, гипотиазидом и даже с фуросемидом.

**Показания** те же, что и для фуросемида.

**Противопоказания.** Гиповолемия, выраженная анемия, почечная недостаточность, выраженные поражения печени, первые месяцы беременности.

**Буметанид\*** (*Bumetanide*) (Бм.). Патентованные названия: буринекс (*Burinex*), *Bumetanidum*. Химическое название: 3-н-бутиламино-4-фенокси-5-сульфамилбензойная кислота. Ампулы по 0,25 мг; таблетки по 1 мг.

**Ф-динамика.** Сильный диуретик с быстрым интенсивным, но коротким действием. В отличие от фуросемида и тиазидных диуретиков является дериватом не сульфаниламидов, а метанламида. Максимальный диуретический эффект при приеме внутрь наступает через 2 ч, продолжительность действия 4—5 ч. Диуретический эффект зависит от дозы препарата. По диуретическому эффекту 1 мг Бм. эквивалентен 40—60 мг фуросемида. При парентеральном введении в/в или в/м диуретический эффект такой же по интенсивности, но наступает раньше и продолжительность его короче.

**Ф-кинетика.** Быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь концентрация в крови 0,1—0,4 мкг/мл, а после в/в введения—максимально 0,28 мкг/мл. Бм. на 95—97% связывается с белками плазмы. Экскретируется в основном с мочой на 63,5% в неизменном



виде, а также частично в виде конъюгатов с желчью. Экскреция с мочой максимальная через 1—4 ч после приема внутрь и завершается через 8 ч.

**Применение.** Внутрь 1—2 мг в день (утром). Повторно можно назначать через 6—8 ч после первого приема. Дозу можно постепенно увеличивать. Поддерживающая доза 0,25—4 мг/сут. Однако 4 мг назначают редко. В/в или в/м вводят по 0,5—1 мг; можно предварительно растворять в декстрозе или в изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 1 мл (0,25 мг) Бм. на 20 мл раствора для последующего в/в введения.

**Показания.** Хроническая сердечная недостаточность с отеками, потенцирование действия других гипотензивных средств при ГБ.

**Противопоказания.** Анурия, резкие нарушения электролитного баланса, печеночная кома.

#### Диуретики, действующие на кортикальный сегмент петли Генле (умеренные диуретики)

К ним относят: 1) тиазидные — гипотиазид, циклометиазид, политиазид; 2) нетиазидные сульфаниламиды — хлорталидон (оксодолин), бринальдикс.

**Гидрохлортиазид (Hydrochlorthiazide) (Гхл.).** Патентованные названия: гипотиазид (Hypothiazid), дихлотиазид (Dichlotiazidum), Esidrex и др. Химическое название: 6-хлор-7-сульфамил-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диокись. Таблетки по 25 и 100 мг.

**Ф-динамика.** Увеличивает экскрецию натрия, калия, хлора и воды, не оказывая первичного действия на кислотно-щелочной баланс. Диуретический эффект не зависит от нарушений кислотно-щелочного состояния. Способен на 5—10% уменьшить реабсорбцию натрия и хлора из клубочкового фильтрата. Секретируется почечными клубочками. Гипотензивный эффект Гхл. обусловлен в некоторой степени его первичным натрийуретическим и диуретическим действием, а также изменением реактивности сосудистой системы на прессорные реакции. Потенцирует эффект других гипотензивных средств. Пролонгированный гипотензивный эффект Гхл. (как и всех тиазидных диуретиков), по видимому, связан с постепенным уменьшением концентрации внутриклеточного натрия и увеличением содержания калия в сосудистой стенке, что приводит к снижению миогенного тонуса сосудов и периферического сопротивления.

Диуретическое действие наступает через 1—2 ч и продолжается 6—12 ч. При несахарном мочеизнурении Гхл. вызывает парадоксальное уменьшение диуреза.

**Ф-кинетика.** Хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Ф-кинетика Гхл. описывается двухкомпарментной моделью. Период полувыведения быстрой фазы равен 1,7 ч, а медленной фазы — 13,1 ч. Максимальная концентрация в плазме крови наступает через 60 мин — 4 ч и достигает 428 нг/мл. Гхл. аккумулируется в эритроцитах, где его содержание в 3,5 раза выше, чем в плазме крови. При коротком периоде полувыведения продолжительность эффекта 12—24 ч. Экскрети-



руется более чем на 95% в неизмененном виде, главным образом с мочой (60—80%), с желчью же — только 0,2%.

**Применение.** Внутрь по 25—100 мг в день. При увеличении дозы до 200 мг диуретический эффект возрастает. При дозах более 200 мг увеличение диуреза незначительное. Препарат назначают однократно утром или в 2 приема в первую половину дня. В легких случаях достаточно назначить Гхл. 1—3 раза в неделю. При лабильной АГ можно начинать с 12,5—25 мг 1 раз в 1—2 нед. Гхл. неэффективен при клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин. Принимать Гхл. следует на фоне диеты, богатой калием (до 6 г) и с ограниченным содержанием натрия (до 5—6 г поваренной соли). Из-за гипокалиемического эффекта при нетяжелой ХНК и поддерживающей терапии Гхл. назначают прерывисто, например после 3—7 дней лечения делают перерыв 3—4 дня либо назначают через 1—2 дня и даже 1 раз в неделю. Следует учитывать, что запасы калия в организме восстанавливаются через 4—6 дней после отмены Гхл.

**Показания.** ХНК, ГБ, глаукома, несахарный диабет.

**Противопоказания.** Тяжелая почечная недостаточность, выраженные поражения печени, сахарный диабет (относительное противопоказание).

**Циклометиазид (Cyclomethiazidum) (Ц.).** Патентованные названия: Navidrex и др. Химическое название: 3-циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамил-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадизин-1,1-диоксид. Таблетки по 0,5 мг.

**Ф-динамика.** Подобен гидрохлортиазиду. Диуретическое действие начинается через 2—4 ч после приема, максимальный эффект — через 3—6 ч. Длительность эффекта 10—12 ч. Диуретический эффект зависит от характера и тяжести нарушений водно-солевого обмена, центральной, почечной гемодинамики и других факторов. Среднесуточное выделение натрия возрастает в 2—3 раза, диурез — в 1,5—3 раза, экскреция калия — не менее чем в 2 раза. Диуретический эффект более выражен в первые 3 сут, а затем быстро снижается.

**Применение.** В качестве диуретического средства натошак утром по 0,5—2 мг; дозу можно увеличивать до 4 мг и распределять в 2 приема. В качестве гипотензивного средства внутрь 1—2 мг 1 раз в сутки, а при длительном назначении — 0,25—1 мг в 2 приема ежедневно либо через 1—5 дней. По гипотензивному эффекту соответствует гидрохлортиазиду. Лечение Ц. сочетают с назначением диеты, обогащенной калием.

**Показания и противопоказания** те же, что и для гидрохлортиазида.

**Оксодолин (Oxodolinum), хлорталидон (Chlortalidonum) (Хл.).** Патентованные названия: гигротон (Higroton) и др. Химическое название: 2-хлор-5(1-окси-3-окси-1-изоиндолинил)-бензолсульфонамид. Таблетки по 0,05 и 0,1 г. Препарат относится к нетиазидным сульфаниламидам.

**Ф-динамика.** Хл. — диуретик продолжительного действия, что связано с длительностью его выведения. Подобно гидрохлортиазиду блокирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле. Диуретический эффект начинается через 2—4 ч после приема и продолжается 2—3 сут.



Препарат эффективен при рефрактерности к гидрохлортиазиду. В 1-й день приема отмечается небольшой водный диурез, но значительный натрийурез, который сохраняется на 2-й день. Прирост натрийуреза после приема 0,05 г Хл. превышает эффект 100 мг гипотиазида. Калийурез в 1-е сутки значительно меньше, чем после гипотиазида. На 3-й день у  $\frac{1}{3}$  больных может развиваться тенденция к задержке выведения воды. Натрийурез возвращается к исходным показателям через 5—6 дней, а калийурез — к 18—21-му дню лечения. Гипотензивный эффект развивается через 4—6 дней лечения и не сопровождается ортостатической гипертензией.

Препарат можно комбинировать с резерпином, клонидином,  $\beta$ -адреноблокаторами.

**Ф-кинетика.** Абсорбируется после приема внутрь за 10 ч. Кинетика выведения нелинейная. По-видимому, это обусловлено тем, что препарат достаточно сильно связывается с эритроцитами, в которых содержится в высокой концентрации. Около 75,5% Хл. в плазме крови находится в связанном с белком состоянии. После однократного приема Хл. в течение 4 дней с мочой экскретируется только 25—50% принятой дозы. Возможно, Хл. экскретируется также с желчью. В крови Хл. определяется в концентрации от 0,02 до 7,7 мкг/мл.

**Применение.** В качестве диуретического средства внутрь по 50—200 мг утром во время завтрака. Редко прибегают к дозе 300—400 мг. Поддерживающая доза составляет 50—100 мг 2—3 раза в неделю. В качестве гипотензивного средства можно назначать по 25—50—100 мг через день или 1 раз в день утром и сочетать с приемом резерпина (0,25 мг) либо клонидина,  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Показания.** Диуретик при ХНК (с меньшим калийуретическим эффектом, чем гидрохлортиазид), гипотензивное средство при АГ.

**Противопоказания.** Тяжелая почечная недостаточность, выраженные поражения печени.

**Клопамид (Cloramidum) (Кл.).** Патентованные названия: бринальдикс (Brinaldix) и др. Химическое название: 4-хлор-N-(цис-2,6-диметил-пиперидино)-3-сульфамонил-бензамид. Таблетки по 0,02 г.

**Ф-динамика.** Обладает более высокой натрийуретической активностью (на 25—30%), чем оптимальные дозы гидрохлортиазид. Оптимальный диурез вызывают 20—40 мг, а после приема 80 мг и более наблюдается уменьшение салуреза и диуреза. Калийурез возрастает (на 50%), только начиная с доз 20—40 мг. Диуретический эффект наступает через 1—3 ч и продолжается 8—24 ч и даже дольше. При выраженной недостаточности кровообращения диурез может наступать через 3—5 ч, что связано, по-видимому, с худшей абсорбцией Кл. ввиду застойных явлений в кишечнике. У большинства больных через сутки после приема Кл. отмечается гипотензивный эффект. При ежедневном приеме Кл. диурез и салурез постепенно уменьшаются, а гипотензивный эффект нарастает, особенно снижение диастолического давления. В отличие от других диуретиков Кл. увеличивает, а не снижает венозный тонус. Поэтому его используют наряду с препаратами спорыньи в случаях развития



ортостатической гипотензии при длительном применении гипотиазида (тогда гипотиазид отменяют).

**Применение.** В качестве диуретика назначают по 20—40 мг утром; поддерживающая доза 10—20 мг через день или ежедневно. В качестве гипотензивного средства применяют по 10—20 мг в день, в том числе в сочетании с другими гипотензивными средствами, с калийсберегающими препаратами.

Показания и противопоказания те же, что и при назначении фуросемида.

#### Диуретики, действующие на дистальный каналец (слабые диуретики)

Это слабые калийсберегающие диуретики, являющиеся конкурентными и неконкурентными антагонистами альдостерона.

Альдостерон является стероидом (минералокортикостероидом), который синтезируется в клубочковой зоне надпочечников и секретируется в ответ на различные раздражители. Альдостерон действует на дистальную часть нефрона и стимулирует реабсорбцию ионов натрия и калия, а также секрецию ионов водорода. Секреция альдостерона возрастает при ограничении в диете натрия и избыточной потере натрия при приеме диуретиков. К конкурентным антагонистам альдостерона относят спиронолактон и калия канреонат, к неконкурентным — триамтерен и амилорид.

**Спиронолактон (Spironolactonum) (Сп.).** Патентованные названия: альдактон (Aldactone), верошпирон (Verospiron) и др. Химическое название:  $\gamma$ -лактон-3-(3-оксо-7 $\alpha$ -тиоацетил-17 $\beta$ -окси-4-андростен-17 $\alpha$ -ил) пропионовой кислоты. Таблетки по 25 мг.

**Ф-динамика.** Конкурентный антагонист альдостерона. Конкурентно в отношении минералокортикоидов связывается с белковыми рецепторами благодаря своему структурному сходству. В случае первичного альдостеронизма при опухоли надпочечника либо при вторичном альдостеронизме вследствие длительной терапии диуретиками повышенный уровень альдостерона в крови приводит к задержке натрия и избыточной потере калия с мочой. При приеме Сп. даже в условиях высокого уровня альдостерона реабсорбция натрия в дистальном канальце не будет увеличиваться, а секреция калия не будет повышаться. Основные побочные действия Сп. (гинекомастия у мужчин и гирсутизм, нерегулярность менструаций и огрубление голоса у женщин) зависят от стероидных свойств Сп. В связи с этим открытие Сп. привело к поиску других калийсберегающих нестероидных средств.

Диуретический эффект выражен весьма умеренно и проявляется со 2—5-го дня лечения. Сп. обладает также слабым и не постоянным гипотензивным действием, которое проявляется позже (на 2—3-й неделе лечения). Сп. не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Гипотензивный эффект Сп. не зависит от уровня активности ренина плазмы крови и не проявляется при нормальном или низком АД.

**Применение.** У больных, получавших длительно другие диуретики — фуросемид и гидрохлортиазид, через 1—2 нед, ког-



да диуретический эффект последних ослабевает, добавление 150—200 мг Сп. (в 2—4 приема в сутки) сопровождается усилением диуреза. При гипотензивной терапии в сочетании с гидрохлортиазидом Сп. в дозе 25 мг 3—4 раза в день способствует уменьшению колебания АД на протяжении дня. Эффект наступает через 16—20 дней после присоединения Сп.

**Показания.** Ослабление эффективности длительной терапии диуретиками типа фуросемида и гидрохлортиазида вследствие вторичного гиперальдостеронизма. Необходимость усиления эффекта длительной терапии ХНК сердечными гликозидами при развитии гипокалиемии. Вторичный гиперальдостеронизм при комплексной гипотензивной терапии с диуретиками (особенно у больных с колебаниями АД в течение дня).

**Противопоказания:** острая почечная недостаточность, нефротическая стадия хронического нефрита, азотемия, неполная атриовентрикулярная блокада (осторожно в связи с опасностью развития гиперкалиемии), гиперкалиемия, беременность в первые 3 мес.

**Калия канреонат\*** (Potassium Canreonate) (КК). Патентованное название: солдактон (Soldacton). Химическое название: калий - 3 - (3 - окси) - 17β - гидроксиг - 4 - 6 - андростадион - 17α - ил) - пропionate, т. е. калиевая соль стероидной кислоты. Ампулы по 200 мг порошка с 10 мг буфера (триметамола).

**Ф-динамика.** Конкурентный антагонист альдостерона. Преимущество его перед спиронолактоном — возможность парентерального введения и быстрого действия. КК дает диуретический эффект в сочетании с калийсберегающим. Концентрация калия в крови повышается после введения препарата. Он не оказывает выраженного натрийуретического влияния, так как действует преимущественно на уровне дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. Подобно спиронолактону КК наряду с канальцевым механизмом оказывает прямое действие на натриевые насосы клеток других органов (сердце, скелетная мускулатура и др.). Тем самым КК увеличивает содержание калия в клетках. Калийсберегающий эффект КК сохраняется при сочетании препарата с другими диуретиками и проявляется при дигитализации, когда концентрация дигоксина выше 2,5 нг/мл. При нарушении функции почек КК может вызвать гиперкалиемию.

**Ф-кинетика.** Быстро и полностью превращается в организме в альдадиен, являющийся активным метаболитом спиронолактона и эквивалентный ему по биологическому действию.

**Применение.** В/в по 200—600 мг, растворенных предварительно в 2—20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы (перед введением необходимо тщательно перемешать). Более 800 мг вводить не рекомендуется. Инфузию проводят медленно (в течение 2—3 мин), иногда в 2 приема. Повторно можно вводить в течение 3—12 дней. КК нельзя вводить в трубку, через которую ранее вводили калий, так как может возникнуть преципитация препарата на стенке трубки.

**Показания.** Застойная сердечная недостаточность, сопровождающаяся вторичным альдостеронизмом, цирроз печени с асцитом, отеками, ГБ для потенцирования гипотензивного дей-



ствия других препаратов, явления первичного и вторичного альдостеронизма, отек мозга, гиперосмолярный синдром.

Противопоказания см. *Спиронолактон*. Неконкурентные антагонисты альдостерона — триамтерен и амилорид.

Триамтерен (*Triamterenum*) (Тр.). Патентованные названия: птерофен, дайтек (*Dytac*) и др. Химическое название: 2,4,7-триамино-6-фенилптеридин. Капсулы по 50 мг.

Ф-динамика. По характеру диуретического эффекта подобен спиронолактону, однако его действие не зависит от активности альдостерона, так как проявляется в эксперименте на адреналэктомированных животных. Тр. увеличивает экскрецию натрия и хлоридов и уменьшает экскрецию калия, аммония и титрационную кислотность. Действует на экскрецию электролитов даже в отсутствие стероидов, подобных альдостерону. Эффект повышается при комбинации со спиронолактоном. Тр. изменяет проницаемость дистального отдела нефрона для натрия. Самостоятельный диуретический эффект небольшой, возникает через 15—20 мин — 2 ч после приема Тр., продолжается 8—12 ч. Гипотензивное действие Тр. превышает действие спиронолактона.

Ф-кинетика. Хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Основной метаболит — р-гидрокситриамтерен. Площадь под кривой концентрация — время основного препарата в 18 раз меньше, чем его метаболита. Плазменный клиренс Тр. 220 мл/мин, а его метаболита — 180 мл/мин. При циррозе печени снижено окисление Тр., а при гепатите значительно уменьшена билиарная экскреция. При нарушении функции почек экскреция Тр. и его метаболита уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина.

Применение. В качестве калийсберегающего средства по 25 мг 2 раза в день после завтрака и обеда в комбинации с гидрохлортиазидом (0,125 г). Известен комплексный препарат триамнур: 25 мг Тр. и 12,5 мг дигидрохлортиазида. Тр. применяют также в комбинации со спиронолактоном. Как диуретик Тр. назначают самостоятельно в дозе 100 мг 2 раза в день ежедневно, в качестве гипотензивного средства — в комбинации с резерпином и тиазидными средствами.

Показания. Калийсберегающий препарат при длительной терапии тиазидными диуретиками для профилактики гипокалиемии; самостоятельно как диуретик. Гипотензивное средство главным образом в комплексе с другими гипотензивными препаратами. Гипокалиемия при лечении сердечными гликозидами.

Противопоказания. Гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л), анурия, острая почечная недостаточность, тяжелая прогрессирующая почечная недостаточность, диабетическая нефропатия (уровень креатинина сыворотки выше 13,2 ммоль/л, азота мочевины — выше 499,5 ммоль/л, мочевой кислоты сыворотки — выше 3,54 ммоль/л), гиперчувствительность к препарату. Осторожно назначать детям, беременным и в период лактации. Нельзя применять вместе с другими калийсберегающими препаратами.

Амилорид (*Amiloride*) (Ам.). Патентованные названия: Midamor, Purtrid, MR-870. Химическое название: N-амидино-3,5-диамино-6-хлорпипразин-карбоксамида гидрохлорид. Таблетки по 5 мг.



**Ф-динамика.** Увеличивает экскрецию натрия и хлора, уменьшает экскрецию калия и ионов водорода. Влияет на экскрецию электролитов как неконкурентный антагонист альдостерона в отсутствие и при наличии стероидов. Ам. стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что ограничивает его применение как калийсберегающего средства при АГ. Увеличивает экскрецию ионов Mg, особенно при комбинации с другими диуретиками. Это может привести к тяжелым аритмиям. В таких случаях вводят препараты Mg в/в или внутрь.

Самостоятельный диуретический эффект небольшой и продолжается 12 ч. Потенцирует диуретический эффект тиазидных диуретиков, фуросемида, урегита. Оказывает первичный эффект путем изменения проницаемости натрия в дистальном отделе нефрона, также влияет на реабсорбцию натрия в проксимальном отделе канальцев. Как калийсберегающий препарат, возможно, сильнее спиронолактона и триамтерена.

**Ф-кинетика.** Пик концентрации Ам. наступает через 3—4 ч и равен 40—48 нг/мл. Период полувыведения 6 ч. Ам. не метаболизируется. В течение 10 ч с мочой экскретируется 25—51% принятой дозы в неизмененном виде. Ам. экскретируется, в частности, благодаря механизму канальцевой секреции, поэтому следует осторожно назначать его при почечной недостаточности. Может применяться у больных с нарушением печеночной функции, так как не метаболизируется в печени.

**Применение.** Внутрь 5—20 мг в день, как правило, в комбинациях: а) с гидрохлортиазидом: 5 мг Ам. и 50 г гидрохлортиазида [комплексные препараты — модуретик\* (Moduretic), Amitrid\*, Co-Hydro-Diuril\*] либо 10—20 мг Ам. с 100—200 мг гидрохлортиазида в сутки; б) с фуросемидом: 10—30 мг Ам. и по 40 мг 2 раза в день фуросемида; в) с этакриновой кислотой: 10—30 мг Ам. и 50—100 мг этакриновой кислоты в сутки.

**Показания.** Калийсберегающий препарат при длительном назначении тиазидных диуретиков, фуросемида, этакриновой кислоты, сердечных гликозидов у больных с ХНК, при отеках у больных циррозом печени, нефрозами. При гипотензивной терапии применяется в комплексе с тиазидными.

**Противопоказания** те же, что и при назначении триамтерена.

#### ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

При сердечной недостаточности с успехом могут применяться некоторые сосудорасширяющие средства. У больных с сердечной недостаточностью имеет место увеличение сосудистого сопротивления, что приводит к увеличению конечного диастолического объема и давления. Артериальные вазодилататоры уменьшают эти показатели и способствуют ослаблению симптомов сердечной недостаточности, увеличению перфузии почек и диуреза; возрастает ударная работа сердца. Вследствие уменьшения нагрузки сердца сокращается потребление миокардом кислорода. При ХНК применяют 3 группы вазодилататоров и близкие к ним по эффекту антагонисты кальция,  $\alpha_1$ -адреноблокатор празозин. В частности, назначают следующие вазодилататоры.



1. Действующие преимущественно на периферический венозный тонус (нитроглицерин, в том числе его пролонгированные формы; изосорбид динитрат, молсидемин). Они увеличивают венозную емкость, снижают венозный возврат к сердцу, давление в малом круге кровообращения, давление заполнения левого желудочка. При снижении ударного объема у больных с выраженным уменьшением давления наполнения левого желудочка можно наблюдать развитие тахикардии. Нитраты применяют при упорно высоком давлении наполнения левого желудочка в покое для устранения застоя в системе легочной вены. Однако у  $1/3$  больных они вызывают головокружение и головную боль.

2. Действующие на периферический артериальный тонус (гидралазин, миноксидил, фентоламин, тропafen). Они снижают периферическое сопротивление, АД, внутриаортальное сопротивление, что способствует опорожнению левого желудочка и увеличению сердечного выброса. Их применяют при отсутствии застойных явлений по малому кругу кровообращения, но при значительно сниженном сердечном выбросе (при митральной или аортальной недостаточности — уменьшают объем регургитации). Они показаны в случаях высокого давления наполнения левого желудочка, но вызывают артериальную гипотензию и тахикардию.

3. Действующие на артериолы и венозный тонус (нитропруссид натрия). Они уменьшают давление заполнения левого желудочка и одновременно за счет снижения посленагрузки приводят к увеличению сердечного выброса при уменьшении размеров левого желудочка и предсердия. Однако при падении конечного диастолического давления левого желудочка ниже 12 мм сердечный выброс сокращается и нарастает тахикардия. Они позволяют добиться эффекта у ряда больных ХНК при рефрактерности к терапии сердечными гликозидами и диуретиками. Нитропруссид натрия действует быстро — через 2—5 мин; его можно применять для купирования острой левожелудочковой недостаточности. Однако эффект его кратковременный (всего 30 мин) и при инфузии следует контролировать АД. Для поддержания достигнутого эффекта можно назначать внутрь празозин либо изосорбид динитрат (20 мг/день) в комбинации с гидралазином (75 мг/день). Важное свойство вазодилататоров — способность уменьшать объемы левого желудочка, в результате чего становятся эффективными сердечные гликозиды и диуретики. При очень больших объемах левого желудочка сердечные гликозиды, несмотря на увеличение сократимости миокарда, не увеличивают сердечный выброс и могут вызвать тяжелые аритмии. Комбинация дигоксина с вазодилататорами позволяет применять достаточные дозы сердечных гликозидов без вызывания аритмий и добиваться гемодинамического эффекта. Комбинация диуретиков с вазодилататорами вызывает более выраженное увеличение диуреза по сравнению с эффектом одних диуретиков.

4. Антагонисты кальция (нифедипин) приводят к снижению системного сосудистого сопротивления, не изменяя индекс ударной работы сердца и давление заклинивания легочной артерии, т. е., по-видимому, имеют ограниченное значение в лечении хронической сердечной недостаточности.

Больным с недостаточностью аортальных клапанов в сочета-



нии со стенозирующим поражением коронарных артерий вазодилататоры следует назначать с осторожностью из-за опасности уменьшения диастолического давления в аорте, что приводит к ухудшению кровоснабжения миокарда.

5.  $\alpha_1$ -Адреноблокаторы. К ним относится празозин.

Празозин\* (Prazosin) (Пр.) см. подробно главу «Гипотензивные средства».

Ф-динамика (дополнительно). Как  $\alpha_1$ -постсинаптический адреноблокатор вызывает дилатацию артериолярной и венозной части системы кровообращения. Это ведет к увеличению сердечного выброса, уменьшению застойных явлений в легких. Пр. эффективен при ХНК только на время короткого курса лечения. При длительном приеме может развиваться толерантность к препарату (даже в дозе 20 мг/день).

Ф-кинетика см. главу «Гипотензивные средства».

Применение. Начинают с 1 мг 3 раза в день. Дозу постепенно увеличивают до 20 мг/сут и выше (при трехкратном приеме в течение дня). Пр. комбинируют с диуретиками и сердечными гликозидами. Лечение короткими курсами.

Показания: хроническая сердечная недостаточность, АГ.

Противопоказания не изучены.

По отдельным вазодилататорам см. подробно главы «Антиангинальные средства» и «Гипотензивные средства».

#### НЕГЛИКОЗИДНЫЕ СРЕДСТВА С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ИНОТРОПНЫМ И ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ

Это новая группа представлена такими препаратами, как амринон\*, милринон\*, Ro-13-6438\*, AR-L-115 и др.

Амринон (Amrinon) (Ан.). Патентованное название: инокор (Inocor). Химическое название: 5-амино-3,4-бипиридин-6-(1Н)-1. Ампулы по 50 мг; таблетки по 100 мг.

Ф-динамика. Препарат является новым производным бипиридина, не обладающим свойствами ни сердечных гликозидов, ни катехоламинов. Оказывает положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект. По действию подобен теофиллину: оба тормозят активность фосфодиэстеразы, увеличивают в миокарде уровень цАМФ, потенцируют инотропный эффект изопrenalина и гистамина, увеличивают медленный входящий кальциевый ионный ток. Ан. уменьшает пред- и посленагрузку, снижает потребность миокарда в кислороде, но перераспределяет кровь в сторону неишемизированной зоны миокарда; ЧСС не меняет. После в/в введения гемодинамический эффект наступает через 5—10 мин и продолжается 60 мин; при приеме внутрь: начало — в среднем через 2 ч (0,5—4 ч), длительность 4—6 ч. Гемодинамический эффект наступает раньше при комбинации с гидралазином, но более выражен при комбинации с добутамином; более выражен, чем эффект празозина. В случаях угнетения атриовентрикулярной проводимости под влиянием пропранолола и верапамила Ан. восстанавливает проводимость. Может вызвать тромбоцитопению, зависимую от концентрации его в крови.

Ф-кинетика. После приема внутрь в дозе 3,5 мг/кг концентрация в плазме крови через  $\frac{1}{2}$ —3 ч равна 4 мкг/мл. Основной путь метаболизма — конъюгация с образованием глюкуронидов,



присоединение глутатиона и ацетилирование. Основной метаболит: N-ацетиламринон. Период  $t_{1/2}$  при сердечной недостаточности 5—8 ч (но иногда колеблется от 3 до 15 ч); кажущийся объем распределения—1,43 л/кг. Клиренс плазмы 220—250 мл/мин при сердечной недостаточности и 392 мл/мин у здоровых. Увеличение сердечного индекса на 30% отмечено при концентрации в плазме 1,5 мкг/мл и на 50%—при 3,5—3,7 мкг/мл.

**Применение.** В/в болюс 0,5 мг/кг с последующей инфузией максимально до 10 мг/кг в течение 24 ч; внутрь назначают как поддерживающую терапию по 100 мг 2—3 раза в день, постепенно увеличивая дозу максимально до 600 мг/день. Ан. обычно присоединяют к терапии сердечными гликозидами, диуретиками, иногда гидралазину.

**Показания.** Сердечная недостаточность III—IV функционального класса при повышенном давлении заклинивания в легочных капиллярах (более 20 мм рт. ст.), сниженных сердечном индексе (менее 2,0 л/мин/м<sup>2</sup>) и фракции изгнания (менее 20%) в случаях рефрактерности к сердечным гликозидам и диуретикам.

**Противопоказания.** Осторожно применять при значительной гипотензии или шоке при остром инфаркте миокарда с тяжелой сердечной недостаточностью. Нежелателен длительный прием; относительное противопоказание—ИБС.

Другие препараты этой группы мало изучены: а) милтринон\* (Milrinone) в 10—30 раз сильнее амринона; тоже производное бипиридина (вместе с амриноном называют сердечными бипиридинами); б) AR-L-115 химически отличается от амринона, не повышает уровня цАМФ в миокарде; по-видимому, положительный инотропный эффект связан со способностью повышать чувствительность миокарда к ионам кальция; вызывает увеличение ЧСС на 18—24%; относительное противопоказание—ИБС.

#### ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА, КОНВЕРТИРУЮЩЕГО АНГИОТЕНЗИН I В АНГИОТЕНЗИН II<sup>1</sup>

**Каптоприл (Captopril) (Кт.).** Таблетки по 25 и 50 мг.

**Применение.** Внутрь 25 мг 3 раза в день в течение 2—3 нед. Далее дозу увеличивают только до 150 мг/сут и комбинируют с диуретиками и сердечными гликозидами. Максимальная доза (редко) 450 мг/сут. Калийсберегающие диуретики не назначают из-за опасности гиперкалиемии.

**Показания** ХНК, в том числе рефрактерная к лечению дигиталисом и диуретикам; АГ.

**Противопоказания.** Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.

#### ТРОФИЧЕСКИЕ И АНАБОЛИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В практической деятельности при лечении ХНК часто используют такие трофические средства, как АТФ, коргормон и др. Однако имеющиеся данные молекулярной кардиологии не слу-

<sup>1</sup> Подробно см. главу «Гипотензивные средства».



жат основанием для назначения этих средств при сердечной недостаточности ввиду невозможности для АТФ проникать в миофибриллы. Из анаболических средств находят применение стероидные препараты ретаболил, реже неробол и нероболил и нестероидный анаболический препарат калия оротат. Для вспомогательной терапии используют также витаминные препараты группы В и др., учитывая возможность их дефицита, особенно при длительном назначении диуретиков.

#### ДРУГИЕ СРЕДСТВА

**$\beta_1$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ.** Среди препаратов этой группы при ХНК применяют новые препараты: преналтерол\* и др.

**Преналтерол\*** (Prenalterol) (Пн.). Химическое название L-изомер 1-(4-гидроксифенокси)-3-изопропиламино-пропан-2-ол гидрохлорид. Ампулы по 0,5 мг.

**Ф-динамика.** Как  $\beta_1$ -адреноактиватор вызывает резко выраженный положительный инотропный эффект, умеренно повышает ЧСС. У больных ИБС как будто не вызывает обострения стенокардии или аритмии в дозах только до 100 мкг/кг. При длительном применении к нему развивается толерантность, а при приеме внутрь тахифилаксия.

**Ф-кинетика.** При приеме внутрь биодоступность 45%. При в/в введении эффективная терапевтическая концентрация 10—300 нмоль/л поддерживается в течение 60 мин после прекращения инфузии.

**Применение.** В/в 50 мкг в течение 5 мин и более. Иногда вводят по 1; 2 и 5 мг с интервалом 15 мин.

**Показания.** Острая сердечная недостаточность.

**Противопоказания** не изучены.

**$\beta_2$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ.** К ним относят ряд новых препаратов салбутамол (Salbutamol), тербуталин\* (Terbutaline), фенотерол\* (Fenoterol) и др.

Важное свойство этих препаратов — сочетанное действие: небольшой положительный инотропный эффект и особенно вазодилатация, благодаря которой возрастает сердечный индекс. Их биодоступность составляет 40—85%, а продолжительность действия 4—8 ч.

#### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ХНК не только приводит к снижению трудоспособности вплоть до полной инвалидизации, но значительно повышает риск смерти (в течение первого года 21—80%). Эффект медикаментозной терапии трудно четко определить из-за невозможности иметь в исследованиях контрольную группу (по этическим соображениям). Вместе с тем длительное применение препаратов при ХНК может вызвать развитие толерантности к ним (ослабление или прекращение эффекта), в частности к сердечным гликозидам, диуретикам, вазодилататорам, агонистам  $\beta_1$ -адрено-рецепторов и др.



Наряду с ожидаемым положительным действием следует иметь в виду: 1) возможные побочные явления (см. главу «Побочное действие кардиологических лекарственных средств»): а) дефицит калия и магния — при приеме диуретиков (тиазидных и действующих на петлю Генле); б) гипохлоремический алкалоз — при назначении диуретиков, действующих на петлю Генле; в) известное побочное действие сердечных гликозидов; 2) нежелательное взаимодействие (см. главу «Взаимодействие кардиологических средств»): а) диуретиков и сердечных гликозидов — чаще дефицит калия и магния с предрасположенностью к частым аритмиям; б) дигоксина со спиронолактоном, триамтереном, хинидином, верапамилом; амиодароном — повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови (спиронолактон одновременно повышает элиминацию дигоксина).

Длительный контролируемый прием препаратов при ХНК дает ощутимый экономический эффект: уменьшаются сроки госпитализации; восстанавливается (иногда частично) трудоспособность; возможно, удлиняется продолжительность жизни. Для населения препараты дигиталиса и диуретики более приемлемы как наименее дорогие по стоимости и эффективные.

Успех длительного лечения больных ХНК зависит от обоснованности назначения лекарственных средств, в частности от дифференцированного подхода и строго индивидуального выбора препарата, контролируемого лечения и адекватного режима физических нагрузок.

**ХНК, ПРОТЕКАЮЩАЯ С УМЕНЬШЕННЫМ МИНУТНЫМ ОБЪЕМОМ СЕРДЦА.** Причины возникновения: а) клапанные пороки сердца — стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, недостаточность митрального клапана, аортальный стеноз, недостаточность клапанов аорты, пороки трехстворчатого клапана; б) болезни сердечной мышцы — миокардит, кардиомиопатии, кардиосклероз (миокардитический и атеросклеротический); в) констриктивный перикардит (чаще всего туберкулезной этиологии); г) хроническое легочное сердце.

**Основные клинические синдромы сердечной недостаточности:** а) пароксизмальное удушье — острая левожелудочковая недостаточность; б) острая правожелудочковая недостаточность; в) хроническая сердечная недостаточность (по стадиям).

**Лечение пароксизмального удушья — острой левожелудочковой недостаточности.** Механизм возникновения — острое повышение кровяного давления в легочных капиллярах, увеличение минутного объема, возникшее в связи с физическим или эмоциональным напряжением; дебит левого желудочка оказывается временно меньше дебита правого желудочка; выраженная тахикардия может привести к нарушению оттока крови из малого круга кровообращения.

**Задачи терапии:** понижение потребности организма больного в кислороде; контролирование темпа сердечных сокращений; разгрузка малого круга кровообращения с помощью адекватных доз сердечных гликозидов и диуретиков.

**Общие мероприятия:** снятие эмоционального стресса во время приступа психотерапевтическими мероприятиями, седативными средствами; терапия кислородом по 1 ч с перерывом 30 мин.



Лекарственные средства специфического действия: 1) 1% раствор морфина в/в, в/м или п/к в дозе 1—2 мл, иногда в сочетании с 0,1% раствором атропина (0,5 мл) (для предупреждения рвоты и уменьшения секреции бронхиальных желез, что особенно полезно при отеке легких), с антигистаминными средствами (димедрол, пипольфен и др.) либо с аминазином, пропазином, тизерцином (однако последние — препараты фенотиазинового ряда — угнетают дыхательный центр, кашлевой рефлекс, понижают АД, вызывают тахикардию, поэтому в настоящее время к ним прибегают редко); 2) сердечные гликозиды быстрого действия: предпочтителен строфантин по 0,5 мл, а также можно коргликон по 1—1,5 мл; целанид по 1 мл в/в. В/в вливания можно повторять через 1—2 ч, однако в половинной дозе. Полной быстрой дигитализации при тяжелом состоянии можно достичь через 4—6 ч от начала лечения; 3) диуретики мощные — фуросемид в дозе 80 мг или этакриновая кислота (урегит) по 100 мг в/в в комплексе с морфином, кислородом, строфантином и эуфиллином. Диуретический эффект наступает обычно через 5—15 мин и длится до 3 ч; 4) 0,24% раствор эуфиллина в/в в дозе 10 мл вводить медленно (лучше не разбавлять раствор глюкозой, но ампулу предварительно нагреть в теплой воде до температуры тела); следует быть осторожным, иметь в виду побочное действие препарата и противопоказания; 5) купирование тахисистолической мерцательной аритмии в случае ее развития перед приступом удушья с помощью быстрой дигитализации.

**Лечение острой правожелудочковой недостаточности.** Сердечные гликозиды при отсутствии ревмокардита назначают в дозе, достаточной для замедления числа сердечных сокращений до 60 и даже 56 в 1 мин. Диуретики используют в случаях недостаточной терапии сердечными гликозидами. Рефрактерность к терапии может быть обусловлена ревмокардитом и повторной (либо непрерывной) микроэмболизацией сосудов легких, а также сопутствующим гипертиреозом (требуется исследовать функцию щитовидной железы и при необходимости назначить соответствующую терапию, например мерказолил в дозе 5 мг 4 раза в день длительно).

**Хроническая сердечная недостаточность.** Механизмы: развивается часто вначале как левожелудочковая недостаточность, затем присоединяется правожелудочковая недостаточность и, наконец, тотальная сердечная недостаточность. В I стадии ХНК водно-электролитный обмен не нарушен (состояние компенсации). У больных IIА стадией, не получавших лечения, незначительно увеличены объем внеклеточной жидкости и содержание общего обменного натрия, хотя в условиях постельного режима больные выделяют нормальное количество натрия с мочой (состояние субкомпенсации). Во IIБ и III стадиях водно-электролитные нарушения достигают крайней степени, развиваются анасарка и асцит. Объем не только вне-, но и внутриклеточной жидкости увеличен, а суточный натрийурез может быть снижен до крайне низких величин (следы натрия в моче). При левожелудочковой недостаточности имеет место прогрессирование легочной гипертензии, хотя она менее выражена, чем при митральном стенозе. Правожелудочковая недостаточность воз-



никает при длительной работе правого желудочка в условиях повышенного давления в легочной артерии, что приводит вначале к его гипертрофии, а затем и к развитию недостаточности.

**Лекарственная терапия.** Больным ХНК, сопровождающейся выраженной тахикардией, наиболее показаны сердечные гликозиды дающие ваготропный эффект (дигоксин, дигитоксин). При нормальной частоте ритма или брадикардии лучше использовать препараты с малым ваготропным действием: строфантин, коргликон, изоланид. В случаях отмены строфантина и перехода на дигоксин, изоланид или дигиталис эти препараты следует давать в обычной, а не поддерживающей дозе, так как строфантин мало кумулирует. Если же после отмены строфантина назначить поддерживающую дозу сердечного гликозида, то у тяжелобольных может развиваться декомпенсация. Терапевтический эффект может быть достигнут с помощью любого из сердечных гликозидов, если больной принимает его в достаточной дозе. При этом важен и самоконтроль со стороны больного (частота пульса, возможные перебои в его ритме). Гликозиды показаны при хронической сердечной недостаточности не только в период выраженной декомпенсации, но и в латентной стадии, а также при поддерживающей терапии после достижения компенсации. Близость терапевтических и токсических доз сердечных гликозидов заставляет проводить терапию этими средствами с помощью возможно меньших доз. Основным показателем адекватности терапии сердечными гликозидами является их клинический эффект.

Существует методика, по которой сердечные гликозиды назначают сначала в больших, «насыщающих» дозах до получения выраженного терапевтического эффекта или до возникновения легких признаков интоксикации (анорексия, тошнота, бигеминия). Затем дозу сердечных гликозидов уменьшают, но в такой степени, чтобы поддерживать клинический эффект, достигнутый в период «насыщения» организма этими препаратами. Такую дозу называют поддерживающей.

В зависимости от клинических показаний применяют метод быстрой, умеренно быстрой или медленной (постепенной) дигитализации<sup>1</sup>.

Для поддержания достигнутого эффекта назначают легко дозируемые гликозиды внутрь, причем длительно (месяцами, годами, иногда пожизненно). Сложным является установление адекватности такой терапии, так как она не всегда зависит от принимаемой дозы и клинического состояния больного. При IIБ—III стадии ХНК сердечные гликозиды назначают вместе с ионами калия, магния, витаминами и иногда анаболическими средствами.

**Ложная резистентность** к сердечным гликозидам— следствие пониженной всасываемости препарата, возникающей при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта и под влиянием медикаментозных средств, усиливающих моторику кишечника, а также результат повышенного распада гликозидов в силу особенностей метаболизма в организме больного или

<sup>1</sup> См. с. 228.



под действием некоторых лекарственных препаратов (фенобарбитал, дифенин).

*Истинная резистентность* зависит от состояния миокарда; может наблюдаться при суправентрикулярной аритмии и т. д.

*Ложная повышенная чувствительность* к сердечным гликозидам может иметь место в старческом возрасте вследствие сокращения массы мышечной ткани и уменьшения объема распределения дигоксина в организме, а также при снижении почечной экскреции препарата.

*Истинная повышенная чувствительность* к сердечным гликозидам наблюдается при нарушениях электролитного обмена (снижении уровня калия, магния в крови), избыточном уровне катехоламинов в крови, гипоксии, вызванной легочной недостаточностью, распространенном атеросклеротическом кардиосклерозе, остром инфаркте миокарда, при диффузных миокардитах и миокардиопатиях.

*Диуретики* в I стадии недостаточности кровообращения не назначают. Во IIА стадии их применяют в фазе субкомпенсации водно-электролитных нарушений: тиазидные и нетиазидные сульфаниламиды в сочетании с калийсберегающими препаратами (мощные диуретики в этой стадии назначать не следует). В фазе компенсации проводят поддерживающую терапию даже при отсутствии клинических признаков застойной недостаточности кровообращения, так как возможна скрытая задержка жидкости и натрия в организме. Во IIБ стадии назначают активную терапию диуретиками в фазе как декомпенсации, так и субкомпенсации водно-электролитных нарушений. Обязательна комбинация тиазидных сульфаниламидных либо мощных диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) с калийсберегающими. Достигнув компенсации водно-электролитных нарушений, переходят на поддерживающую терапию, так как полное прекращение лечения приводит к появлению отеочно-асцитического синдрома. В III стадии активную терапию диуретиками проводят только в фазе декомпенсации. Достигнуть полной компенсации водно-электролитных нарушений у этих больных, как правило, не удастся. В связи с этим в фазе субкомпенсации переходят на поддерживающую терапию. Наличие у больного плотной фиброзной печени не является основанием для активной терапии диуретиками, так как это приводит к сокращению нормального объема внеклеточной жидкости и усилению гиперальдостеронизма. Диуретики назначают только при выраженных отеках. Лечение в этих случаях начинают с мощных диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) в сочетании с калийсберегающими препаратами. Тиазидные диуретики могут быть добавлены к такой комбинации для потенцирования эффекта мощных диуретиков. Кроме того, в дни, свободные от приема мощных диуретиков, тиазидные диуретики уменьшают задержку натрия в организме.

Начинать лечение диуретиками целесообразно с небольших доз. Далее дозы постепенно увеличивают, ориентируясь на величину суточного диуреза. Для активной терапии ежедневное преобладание количества выделенной жидкости над выпитой в 1,5—2 раза является оптимальным. Это соответствует диурезу примерно 1500—2000 мл., т. е. за сутки выделяется не менее



150—200 ммоль натрия, что значительно превышает поступление натрия с пищей при ограничении последнего в диете (30—50 ммоль/сут). Более значительное увеличение суточного диуреза и натрийуреза нежелательно, так как приводит к побочным реакциям. Исключение составляют больные с анасаркой (III стадия ХНК), у которых следует добиваться диуреза до 2500—3000 мл. Наиболее простым клиническим показателем эффективности терапии диуретиками является снижение массы тела больных.

Предпочтительно назначать диуретики в ранние утренние часы. Однако суточную дозу можно разделить на несколько приемов с учетом начала, максимума и продолжительности действия препаратов. Например, суточную дозу спиронолактона (верошпирон) делят на 4 приема, так как диуретический эффект развивается постепенно и прием вечерней дозы диуретика не влияет на величину ночного диуреза. Однако препараты пролонгированного действия (хлорталидон, политиазид) либо средней продолжительности действия (клопамид) назначают однократно утром. Суточную дозу гидрохлортиазида, триамтерена и амилорида можно делить на 2 приема. При этом эффект второго назначения будет частично суммироваться с эффектом первого назначения, а к ночи диурез успеет снизиться, не нарушая сна больного. Фуросемид следует назначать одномоментно утром, так как повторное назначение препарата через 6 ч не потенцирует эффекта ранее принятой дозы, а разделение эффективной дозы на 2 приема нецелесообразно (2 раза будет принята недостаточная доза).

При активной терапии больных ХНК следует назначать диуретики ежедневно под контролем массы тела, диуреза и состояния больного, не допуская профузного диуреза. Перерыв в лечении необходим, если не удалось точно рассчитать дозу диуретика и больной за сутки потерял много натрия и воды. Равномерное выведение натрия и воды из организма переносится лучше, чем прерывистое. Известно, что после перерыва в лечении активность диуретика резко возрастает, однако при этом имеет место значительная задержка натрия и воды в организме за время перерыва.

При поддерживающей терапии правильно прибегать к перерывам в лечении различной продолжительности в зависимости от состояния больного (например, гидрохлортиазид 1 раз в неделю при IIА стадии ХНК); можно заменить мощный диуретик (фуросемид) на диуретики умеренного действия (гипотиазид, циклометиазид и др.). Однако при тяжелой застойной сердечной недостаточности приходится ежедневно назначать 2—3 диуретика (например, гидрохлортиазид, спиронолактон, фуросемид), допуская редкие перерывы в назначении мощного диуретика (фуросемида). Полная отмена диуретиков даже на сравнительно короткое время у таких больных является ошибкой, так как неизбежно ведет к рецидиву (возобновлению отеков). Внутривенное введение диуретиков больным с ХНК нецелесообразно, за исключением экстренной терапии (отек легких).

При циррозе печени применяют в основном мощные диуретики (фуросемид, этакриновую кислоту), а также буметанид. Лечение начинают с малых доз, постепенно повышая их при



необходимости. Диуретики назначают ежедневно, добиваясь умеренного увеличения натрийуреза. Необходимо следить за уровнем калия в организме, так как при дефиците калия у этих больных резко ухудшается функциональное состояние печени и может развиваться коматозное состояние. При необходимости следует вводить калийсберегающий препарат.

При заболеваниях почек, сопровождающихся отеками, эффект от применения диуретиков зависит от степени сохранности почечной паренхимы, на что может указывать величина клиренса креатинина. При клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин эффективны только мощные диуретики, а при 5—10 мл/мин — только сверхвысокие дозы фуросемида (лазикса): внутрь — до 2 г, внутривенно — до 1 г. В связи с частым развитием у этих больных гиперкалиемии из-за нарушения калийуреза им противопоказаны калийсберегающие диуретики, а ввиду частого развития метаболического ацидоза не следует назначать диакарб.

При выраженной олигоурии (350—200 мл) назначают большие дозы лазикса: в/в 150—250 мг или внутрь 500—1000 мг.

При гипокалиемии добавляют к гипотиазиду и фуросемиду калийсберегающий препарат триамтерен, назначают богатую калием диету, панангин, аспаркам.

При вторичном альдостеронизме назначают спиронолактон (верошпирон).

Вазодилататоры могут быть весьма эффективны в случаях высокого давления наполнения левого желудочка. При относительно адекватной работе сердца в покое для устранения застоя в малом круге назначают нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат), при неадекватной работе сердца — нитропруссид натрия, гидралазин, нитраты пролонгированного действия, миноксидил или  $\alpha$ -адреноблокаторы фентоламин, празозин. Однако нельзя назначать вазодилататоры больным с недостаточностью аортальных клапанов в сочетании со стенозирующим поражением коронарных артерий.

Трофические средства имеют относительное значение, и их эффективность не всегда может быть доказана.

Анаболические средства. Комбинация сердечных гликозидов с анаболическими стероидными препаратами (ретаболил, неробол) или с нестероидными препаратами (калия оротат и др.), по-видимому, может способствовать улучшению метаболических процессов в миокарде и повышению его сократимости, а также быть одним из средств калийсберегающей терапии (но не основным).

Особенности лекарственной терапии в связи с характером поражения сердца. *Ревматический и идиопатический миокардит*: салицилаты, бутадион, амидопирин, глюкокортикоиды. *Токсоплазмоз*: хлоридин и сульфадимезин (или другие сульфаниламидные средства). *Миокардитический и атеросклеротический кардиосклероз*: лечение начинают с сердечных гликозидов в дозе, достаточной для прекращения тахикардии, после чего дозу уменьшают вдвое. *Атеросклеротический кардиосклероз в сочетании с гипертонической болезнью*: дополнительно назначают гипотензивные средства, что уменьшает нагрузку на сердце. *Констриктивный перикардит*: по пока-



занимания химиотерапия противотуберкулезными препаратами в течение 2—3 мес. При отсутствии эффекта рекомендуется перикардэктомия. Диуретики и диета с ограничением потребления натрия (следует помнить о высокой чувствительности этих больных к диуретикам). Сердечные гликозиды у таких больных малоэффективны, за исключением случаев мерцательной тахикардии. *Хроническое легочное сердце*: сердечные гликозиды менее эффективны, хотя и могут ликвидировать признаки недостаточности правого желудочка. Однако состояние больного может оставаться тяжелым из-за общей гипоксемии. Следует использовать сердечные гликозиды с высокой скоростью инактивации. Необходима борьба с обострениями воспалительного процесса в легких с помощью антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Борьба с гипоксемией является первоочередной и при наличии альвеолярной гиповентиляции проводится с помощью кислорода. Однако при воспалительном процессе в легких следует назначать кислород осторожно (ослабление активности дыхательного центра вследствие гиперкапнии) и часто определять рН крови и напряжение углекислоты. В большинстве случаев для борьбы с гипоксемией показаны бронхолитические средства: адреналин, эфедрин, изупрел (в тяжелых случаях — парентерально, в легких — в виде аэрозолей). Однако этими средствами в виде аэрозолей не следует злоупотреблять, так как можно вызвать перераздражение слизистой оболочки трахеи (обострение бронхоспазматических явлений), подъем артериального давления (увеличивает рабочую нагрузку на сердце), головную боль, тахикардию. При отсутствии эффекта от этих средств можно прибегнуть к стероидным гормонам. Диуретики назначают в виде комбинации средств, отличающихся по способу и месту действия в нефроне. Обязателен контроль электролитного состава крови.

**ХНК, ПРОТЕКАЮЩАЯ С НОРМАЛЬНЫМ МИНУТНЫМ ОБЪЕМОМ.** Причины возникновения: а) артериовенозная аневризма; б) тиреотоксикоз; в) анемия.

Основной клинический синдром: на первой стадии — гиперкинетический синдром (повышенные минутный объем и частота сердечных сокращений), на второй стадии — нормальный минутный объем.

Механизм возникновения: а) артериовенозная аневризма (патологическое сообщение между артерией и веной с образованием аневризматического мешка проксимальнее мест анастомоза): выключение артериолярного и прекапиллярного сопротивления кровотоку приводит к возрастанию венозного давления и ускоренному притоку венозной крови к сердцу. В I стадии минутный объем сердца возрастает (учащение сердцебиений и увеличение систолического выброса), развивается дилатация, а затем гипертрофия сердца. Во II стадии кровоток замедляется, минутный объем сердца понижается и в тяжелых случаях становится ниже нормального; увеличивается масса циркулирующей крови; б) тиреотоксикоз: в I стадии минутный объем увеличен главным образом за счет большого систолического выброса; во II стадии вследствие перегрузки сердца, нарушений ритма (мерцательная аритмия), а также присоединения сопутствующих заболеваний наблюдаются понижение минутного объема до нормальных



границ и клиническая картина сердечной недостаточности (острая и хроническая левожелудочковая недостаточность); в) анемия: уменьшение кислородной емкости крови; генерализованная гипоксия вызывает уменьшение вязкости крови и возрастание объемной скорости кровотока через капиллярную сеть организма. В I стадии минутный объем сердца увеличивается. Во II стадии возрастает масса циркулирующей крови, повышается давление в правом предсердии и впадающих в него венах. В результате минутный объем начинает понижаться, длительно удерживаясь на нормальном уровне. Только в терминальной фазе он ниже нормы.

**Лекарственные мероприятия.** При артериовенозной аневризме в тех случаях, когда ранняя операция невозможна, проводят профилактику септических осложнений: удаление очагов инфекции, назначение антибиотиков. В диете — ограничение натрия. Используют сердечные гликозиды длительного действия (дигитоксин, ацетилдигитоксин). Возможна передозировка из-за трудности оценки клинического эффекта (небольшое замедление числа сердечных сокращений, незначительное увеличение диуреза). Из диуретиков эффективны препараты длительного действия, но возможен дефицит водорастворимых витаминов. В лечении тиреотоксикоза сначала используют тиреостатические препараты, при ХНК осторожно сердечные гликозиды (часто побочные явления, малая эффективность), диуретики. При анемии сердечные гликозиды целесообразно назначать только после повышения содержания гемоглобина в крови. Диуретики также назначают только после подъема гемоглобина и с большой осторожностью из-за возможности неблагоприятного влияния на белковый обмен.

**Некоторые клинические варианты сердечной недостаточности и их лечение (по Н. М. Мухарлямову, 1978).**

**Гиперкинетический вариант** возникает при легочном сердце, тиреотоксикозе, некоторых авитаминозах, поражениях печени (цирроз печени др.). Клинически отличается относительно высоким минутным объемом крови, часто выраженной тахикардией, гипергидрозом, повышенной возбудимостью. Лечение проводится блокаторами  $\beta$ -адренергических рецепторов, мерказолилом, седативными средствами.

**Коллаптоидный вариант** возникает при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся сосудистой недостаточностью, при некоторых формах инфекционно-аллергического миокардита, идиопатических поражениях миокарда (в частности, при застойной кардиомиопатии). Характерен низкий минутный объем, приводящий к снижению системного артериального давления вплоть до развития коллапса вследствие неадекватной реакции общего периферического сопротивления. Лечение проводится сульфоксамфокаином, кордиамином, кофеином и т. п. Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов противопоказаны.

**Вариант с сохраненным синусовым ритмом и брадикардией** возникает при легочном сердце, аортальном пороке и некоторых врожденных пороках, иногда при ИБС и ГБ. Лечение проводится сердечными гликозидами осторожно, в малых дозах, с перерывами. Лучше назначать препараты с большой скоростью инактивации (строфантин, коргликон, дигоксин). При отежном синдроме



применяются диуретики. Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов сердца противопоказаны.

**Лечение кардиомиопатий.** Этим термином объединяют группу заболеваний миокарда неизвестной этиологии, протекающих, как правило, с выраженной и прогрессирующей недостаточностью кровообращения и/или с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости. Выделяют 3 основных типа кардиомиопатий: 1) застойная (дилатационная), 2) гипертрофическая (обструктивная); 3) рестриктивная (в нашей стране редко встречается, распространена в Африке, Латинской Америке).

**1. Застойная кардиомиопатия** — своеобразная и очень тяжелая патология: резкая дилатация всех камер сердца, преобладающая над гипертрофией; значительно повышено давление заполнения левого желудочка, снижен ударный объем, стойкая тахикардия. Лечение сердечными гликозидами неэффективно, так как явления гликозидной интоксикации развиваются раньше, чем положительный инотропный или отрицательный хронотропный эффекты. Даже если удастся добиться улучшения центральной гемодинамики, все же сохраняется стойкая тахикардия вследствие повышенного тонуса симпатико-адреналовой системы. Назначают лечение на фоне диеты, богатой белками и витаминами: диуретики, периферические вазодилататоры,  $\alpha_1$ -адреноблокатор празозин, каптоприл, негликозидные инотропные средства (амрион, допамин и др.) вместе с диуретиками, иногда сердечные гликозиды вместе с  $\beta$ -адреноблокаторами (осторожно), а также при необходимости антиаритмические средства; в тяжелых случаях — проводят ультрафильтрацию (6—7 сеансов).

**2. Гипертрофическая (обструктивная) кардиомиопатия** — преобладание гипертрофии миокарда над дилатацией камер сердца с перегрузкой левого желудочка давлением (идиопатический субаортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта). Лечение сердечными гликозидами не показано, так как они вызывают увеличение обструкции выносящего тракта и тем самым снижают ударный объем. Назначают лечение на фоне белковой и витаминизированной диеты: а)  $\beta$ -адреноблокаторы, однако при длительном приеме (более 2 лет) эффект их снижается; б) антагонисты кальция — улучшают диастолическую функцию левого желудочка; однако в случаях мерцательной аритмии верапамил может вызвать полную атриовентрикулярную блокаду, асистолию и внезапную смерть; в) диуретики; г) антиаритмические средства в сочетании с диуретиками.

**3. Рестриктивная кардиомиопатия** — снижение растяжимости стенок сердца, «диастолическое перенаполнение» желудочков при неизменных (обычных) размерах сердца. Кроме первичных форм (фиброэластоз миокарда, эндомиокардиальный фиброз), имеются вторичные формы (амилоидоз, системная красная волчанка, склеродермия). Лечение проводят на фоне диеты диуретиками, вазодилататорами часто без особого успеха. Значение препаратов, влияющих на возможные иммунные механизмы поражения миокарда, не установлено. Прогноз при гипертрофической форме кардиомиопатий относительно более благоприятен, чем при застойной и рестриктивной.



**Другие поражения сердца.** 1. Алкогольная и кобальт-пивная кардиопатия—дилатация всех размеров сердца, так как этанол угнетает усвоение ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом, что приводит к угнетению реакции сократительных белков. На фоне снижения сократимости миокарда часто имеются такие осложнения как нарушения ритма (часто мерцательная аритмия), выпотной перикардит, а также фиброзные и склеротические поражения коронарных артерий. Лечение имеет смысл только при полном отказе больного от приема алкоголя; назначают сердечные гликозиды, мочегонные, вазодилататоры.

2. Идиопатический миокардит типа Абрамова—Фидлера—прогрессирующая дилатация сердца и тяжелая ХНК. Медикаментозная терапия часто неэффективна; назначают глюкокортикоиды, противовоспалительные и десенсибилизирующие средства в первую очередь.

3. Синдром легочного сердца—гипертрофия правого желудочка вследствие поражения легких с развитием легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности. Лечение и профилактика проводится специфическими средствами: противомикробными, противовоспалительными, антиагрегационными, бронхолитическими, муколитическими в комплексе с немедикаментозными (ингаляции, оксигенотерапия и т. п.). Из кардиологических препаратов назначают: а) сердечные гликозиды (дозы меньше, чем при левожелудочковой недостаточности); б) диуретики (осторожно из-за опасности тромбозов); при алкалозе—диакарб (фонурит) лучше в сочетании с эуфиллином; в) гипотензивные—ганглиоблокаторы, вазодилататоры, а в случаях высокого гематокрита (более 53%) при вторичной полицитемии—кровопускания; г) антикоагулянты.

**Рефрактерная недостаточность кровообращения.** Рефрактерная ХНК, т. е. не поддающаяся лечению, может быть обусловлена: 1) ошибками диагностики и лечения: а) недиагностированный инфаркт миокарда, осложнившийся обширной аневризмой, что имитирует застойную кардиомиопатию; б) трудности дифференциации: миокардита с кардиомиопатиями; врожденных с приобретенными пороками сердца; в) у половины больных ХНК требуются насыщающие дозы сердечных гликозидов, что сопряжено с риском гликозидной интоксикации; г) электролитные нарушения при назначении диуретиков в виде гипокалиемии (тиазидные), гиперкалиемии (калийсберегающие) с гипонатриемией «разведения» в сочетании с нарушением кислотно-основного состояния (гипохлоремический алкалоз) трудно поддаются коррекции, особенно когда нет возможности отменить диуретики; д) неправильное использование вазодилататоров при низком давлении заполнения левого желудочка; β-адреноблокирующих препаратов—при низком сердечном выбросе; 2) клапанными пороками сердца, опухолями и шаровидными тромбами предсердий, констриктивными перикардитами, врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения; 3) воспалительными и токсико-аллергическими поражениями, требующими первоначально активной противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии, при таких заболеваниях часто повышена опасность гликозидной интоксикации; 4) гиперкинетическими состояниями (лихорадка, гипертиреоз, артериовенозные



шунты), требующими первоначально специфического лечения; 5) почечной недостаточностью, приводящей к снижению экскреции ряда сердечных гликозидов; 6) печеночной недостаточностью, что приводит к гликозидной интоксикации (из-за снижения метаболизма их в печени), вторичному гиперальдостеронизму (уменьшена инактивация альдостерона в печени), что требует присоединения антагонистов альдостерона (спиронолактона); 7) экстракардиальными причинами в виде тромбоза (тромбоэмболии) ветвей легочных артерий, инфарктной пневмонии. Здесь требуется комплексная терапия — антикоагулянты, тромболитические средства; средства, снижающие давление в малом круге кровообращения. В то же время активная терапия диуретиками может стать одной из причин тромбоэмболических осложнений, в том числе в систему легочной артерии, с развитием легочного сердца. В этих условиях повышен риск гликозидной интоксикации вследствие гипоксии миокарда и дыхательного ацидоза. Таким больным комплексное лечение проводят с включением оксигенотерапии и периферических вазодилататоров.

Рефрактерность к лекарственным средствам может быть абсолютной (постинфарктный кардиосклероз с обширной аневризмой левого желудочка; поражение митрального клапана, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз и др.) и относительной. Нередко адекватная комплексная терапия позволяет добиться определенного успеха при относительной рефрактерности к препаратам.



## Глава IX

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) включает острую недостаточность функции левого отдела сердца (в виде сердечной астмы или отека легких), кардиогенный шок, обморок сердечного происхождения и острую правожелудочковую недостаточность. Наибольшее значение для клинической фармакологии имеют отек легких и кардиогенный шок.

### ОТЕК ЛЕГКИХ

Отек легких возникает как осложнение следующих заболеваний: а) поражений сердечно-сосудистой системы — ИБС, врожденных и приобретенных пороков сердца, артериальной гипертензии, острых миокардитов, тромбоэмболии и тромбоза в системе легочной артерии; б) заболеваний органов дыхания — острых пневмоний, травм грудной клетки, пневмоторакса; в) нарушений мозгового кровообращения и травм черепа; г) анафилактического шока; д) различных экзогенных и эндогенных интоксикаций.

В патогенезе отека легких основное значение имеют быстрая экссудация жидкой крови в просвет альвеол как следствие внезапного повышения гидростатического давления в капиллярах малого круга кровообращения, нарушения проницаемости сосудистой стенки и изменения коллоидно-осмотического давления плазмы.

Клиническая картина: сердечная астма, или острый интерстициальный отек легких, с инспираторной, реже смешанной одышкой. Симптомы острой левожелудочковой недостаточности быстро прогрессируют, число дыханий достигает 30—50 в 1 мин, усиливается акроцианоз. При развернутой картине отека легких: клокочущее дыхание, выделение большого количества пенной мокроты (нередко розового цвета), психомоторное возбуждение и спутанное сознание. В легких определяется множество разнокалиберных влажных хрипов; тоны сердца резко приглушены, нередко не прослушиваются из-за шумного дыхания, может развиваться артериальная гипертензия; напряженный в начале приступа пульс постепенно становится малым и частым. При затянувшемся течении возможно развитие шока.

Формы отека легких. По патогенезу различают две формы отека легких. Первая форма — с увеличением ударного объема сердца, ускоренным кровотоком, повышением АД в большом и малом круге кровообращения. Встречается у больных с артериальной гипертонией, недостаточностью аортальных клапанов, сосудистой патологией мозга и т. д. Лечебные меропри-



ятия при этой форме направлены на уменьшение венозного притока к правому желудочку. Вторая форма — с уменьшением ударного объема, нормальным или сниженным артериальным давлением, не столь значительно повышенным давлением в легочной артерии. Наблюдается у больных с обширным инфарктом миокарда, тяжелым митральным или аортальным стенозом, пневмонией, острым миокардитом и т. д. Уменьшение венозного возврата у этих больных угрожает развитием шока.

По клиническому течению можно различать молниеносный вариант (летальный исход через несколько минут), острый вариант (длительность до 1 ч) и затяжную форму продолжительностью от 1 до 2 сут. При инфаркте миокарда отек легких нередко протекает волнообразно.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Назначают на фоне общих мероприятий: придание больным полусидячего положения в кровати, наложение венозных жгутов, аспирация пены из верхних дыхательных путей для устранения механической асфиксии, ингаляция кислорода с пеногасителями. Весьма важно контролировать диурез, количество пенистой мокроты, частоту и ритм сердечных сокращений, ЭКГ, изменения дыхания, центральное венозное давление, кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови. Медикаментозная терапия комплексная и направлена на 1) снижение гидростатического давления в сосудах малого круга и сокращение венозного притока к правому желудочку; 2) уменьшение объема циркулирующей крови и дегидратацию легких; 3) уменьшение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран; 4) усиление сократительной способности миокарда; 5) устранение болевого синдрома и острых нарушений сердечного ритма; 6) борьбу с гипоксией и коррекцию расстройств кислотно-щелочного состояния и электролитного баланса.

#### СНИЖЕНИЕ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНЫХ СОСУДАХ И СОКРАЩЕНИЕ ВЕНОЗНОГО ПРИТОКА К СЕРДЦУ

**НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ И НЕЙРОЛЕПТИКАМИ**, обладающими  $\alpha$ -адреноблокирующим действием, являются морфин, тримеперидин, фентанил, галоперидол, дроперидол.

**Морфин (Morphinum) (М.)**. Ампулы морфина гидрохлорида по 1 мл 1% раствора.

**Ф-динамика**. Наркотический анальгетик, оказывающий болеутоляющее действие путем понижения возбудимости болевых центров. Вызывает угнетение дыхательного центра, уменьшение одышки, возбуждение центра блуждающего нерва с появлением брадикардии. Уменьшает тревогу и страх смерти, иногда вызывает эйфорию. Снижает системное АД и венозный приток к сердцу.

**Применение**. В/в медленно 1 мл 1% раствора, часто в сочетании с 2—4 мл 0,25% раствора дроперидола или 1—2 мл 0,5% раствора галоперидола (либо 2—3 мл таламонала); нередко



в комбинации с антигистаминными средствами (1—2 мл 1% раствора димедрола, 2% раствора супрастина или 2,5% раствора пипольфена). В менее экстренных случаях те же дозы М. вводят в/м или п/к.

**Показания.** Купирование отека легких, особенно первой формы, а также как болеутоляющее средство (для профилактики кардиогенного шока).

**Противопоказания.** Отек мозга, острая обструкция дыхательных путей, хроническое легочное сердце, беременность.

**Промедол (Promedolum), тримеперидин (Trimeperedinum hydrochloridum).** Химическое название: 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин-гидрохлорид. Ампулы по 1 мл 1 или 2% раствора.

**Ф-динамика.** Наркотический анальгетик (см. *Морфин*). Однако действие его значительно слабее. В частности, он меньше угнетает дыхательный центр, меньше возбуждает центр блуждающего нерва и рвотный центр.

**Применение.** 1—2 мл 1—2% раствора парентерально.

**Показания и противопоказания** см. *Морфин*.

**Фентанил (Phentanylum) (Фт.).** Патентованные названия: сентонил (Sentonyl) и др. Химическое название: 1-(2-фенилэтил)-4-(N-пропионилфенил-амино)-пиперидин. Ампулы по 2 и 10 мл 0,005% раствора.

**Ф-динамика.** Наркотический анальгетик. Оказывает сильное, быстрое, но короткое анальгезирующее действие (15—30 мин после в/в введения). Угнетает дыхательный центр, вызывает брадикардию вследствие ваготропного эффекта, который может быть устранен атропином (однако при отеке легких атропин обычно не назначают).

**Применение.** 1—2 мл 0,005% раствора в/в или в/м. Обычно сочетают с морфином или с нейролептиками — дроперидолом (2—4 мл 0,25% раствора) или галоперидолом (1—2 мл 0,5% раствора) либо применяют в виде комбинированного препарата таламонала (в 1 мл 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фентанила).

**Показания и противопоказания** см. *Морфин*.

**Галоперидол (Haloperidolum).** Патентованные названия: галофен (Halorphen) и др. Химическое название: 4-(пара-хлорофенил)-1-[3'-(пара-фторбензоил)-пропил]-пиперидинол. Ампулы по 1 мл 0,5% раствора.

**Ф-динамика.** Препарат относится к группе нейролептиков, оказывает успокаивающее влияние на ЦНС, потенцирует действие снотворных, наркотиков и анальгетиков, обладает слабым адренолитическим действием и сильным противорвотным эффектом. Эффективен при купировании разного рода возбуждения.

**Применение.** В/в 1—2 мл 0,5% раствора, чаще всего в сочетании с морфином и в комбинации с антигистаминными средствами.

**Показания** см. *Морфин*.

**Противопоказания.** Органические заболевания ЦНС, тяжелые заболевания почек.

**Дроперидол (Droperidolum).** Патентованные названия: Droperidol и др. Химическое название: 1-[3-(пара-фторбензоил)-пропил]-4(1-бензимидазолин-2)-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Ампулы по 10 мл 0,25% раствора.



**Ф-динамика.** Препарат относится к группе нейролептиков. Действие быстрое, сильное, но непродолжительное. Обладает противошоковым и противорвотным свойствами, понижает АД, оказывает антиаритмическое действие.

**Применение.** В/в 2—4 мл 0,25% раствора вместе с морфином и нередко в комбинации с антигистаминными препаратами. Входит в состав таламонала (см. Фентанил).

**Показания** см. Морфин.

**Противопоказания** см. Галоперидол.

**ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ** (бензогексоний, пентамин, триметафана камсилат, гигроний) используют с целью расширения периферических сосудов, что вызывает снижение АД и депонирование некоторого количества крови.

**Бензогексоний.** 0,5—1 мл 2% раствора, разведенные в 20—40 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы.

**Пентамин.** 0,5—1 мл 5% раствора, разведенные в 20—40 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. В/в вливание осуществляют обязательно под контролем АД, не допуская снижения его более чем на  $\frac{1}{3}$  исходного уровня. После достижения желаемого эффекта вливание прекращают (часто достаточно 5—7 мл). В/м введение нецелесообразно, так как эффект развивается медленно и трудно подобрать оптимальную дозу.

**Триметафана камсилат (арфонад).** В/в 50—250 мг в 100—150—200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Вводят капельно под контролем АД.

**Гигроний.** В/в 50—100 мг (редко до 300 мг) в 150—250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Вводят капельно под контролем АД.

Арфонад и гигроний — ганглиоблокаторы короткого действия. При их введении для коррекции АД следует иметь наготове вторую капельницу с норадреналином или мезатоном в изотоническом растворе натрия хлорида или полиглюкина.

**ВАЗОДИЛАТАТОРЫ** — натрия нитропруссид (АД обычно не снижает в отличие от больных с АГ из-за компенсаторного возрастания минутного объема сердца при увеличении емкости периферического русла) и нитроглицерин [1—2 таблетки (0,5 мг) сублингвально с интервалом 15—20 мин либо аппликация тринитролонга 1—2 мг на верхнюю десну, либо в/в инфузия раствора] назначают под контролем симпатомиметиков.

**ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ** используют с учетом их противошокового, бронхорасширяющего и антиаллергического действия.

**Преднизолон.** 90—150 мг (редко до 1500 мг/сут) в/в в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы.

**Гидрокортизон.** 150—300 мг (редко 1000—1500 мг/сут) в/в, как и преднизолон.

**ВЕНОЗНОЕ КРОВОПУСКАНИЕ** (400—700 мл). Применение ганглиоблокаторов позволяет отказаться от этого метода.

#### УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ И ДЕГИДРАТАЦИЯ ЛЕГКИХ

**МОЩНЫЕ ДИУРЕТИКИ:** фуросемид и этакриновая кислота (с осторожностью при гипотензии).



Фуросемид (лазикс). 20—60—120 мг в/в.

Этакриновая кислота (урегит). 50—100 мг в/в.

Фуросемид и этакриновая кислота противопоказаны при гиповолемии, выраженной анемии, острой или хронической почечной недостаточности с резким снижением клубочковой фильтрации.

**ОСМОТИЧЕСКИМИ ДИУРЕТИКАМИ** при резистентности к другим методом лечения являются мочевины и маннитол.

**Мочевина.** В/в из расчета 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела больного в минимальном количестве жидкости либо в/в маннитол после предварительного введения ганглиоблокаторов, наркотических анальгетиков. Однако в первой фазе эти препараты могут увеличить объем внутрисосудистой жидкости, а следовательно, усилить отек легких, поэтому их нередко комбинируют с лазиксом.

**НАЛОЖЕНИЕ ЖГУТОВ НА КОНЕЧНОСТИ** (в первую очередь ног) может быть наиболее простым и доступным методом.

**УМЕНЬШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНЫХ МЕМБРАН**

**АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА:** димедрол, клоропирамин и прометазина гидрохлорид.

**Димедрол.** В/м или в/в 10—20 мг (при в/в инфузии капельно после растворения в изотоническом растворе хлорида натрия).

**Хлоропирамин (Chloropyramine).** Патентованные названия: супрастин и др. 20—40 мг в/в или в/м.

**Прометазина гидрохлорид (Promethazine hydrochloride).** Патентованные названия: пипольфен и др. 20—50 мг в/в или в/м.

**ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ:** гидрокортизон и преднизолон.

**Гидрокортизон (Hydrocortisonum).** В/в 150—300 мг после растворения в 200—1000 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

**Преднизолон (Prednisolonum).** В/в 60—150 мг после разбавления в 200—1000 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Необходимо помнить, что антигистаминные препараты обуславливают резкое угнетение дыхания при комбинации их с наркотическими анальгетиками, артериальную гипотензию (особенно при сочетании с фенотиазиновыми производными), головокружение, сухость во рту, парестезии, нарушение аккомодации. Глюкокортикоиды, как известно, могут вызвать обострение язвенной болезни и очаговых инфекций, гипергликемию, угнетение ЦНС.

**УСИЛЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА**

**СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ,** вводимые с целью быстрой и полной дигитализации (строфантин, коргликон), дают эффект лишь через 10—15 мин. К тому же кардиотонический эффект при острой сердечной недостаточности менее выражен (особенно при инфаркте миокарда), чем при хронической сердечной недостаточности. В последнее время ставится под сомнение патогенетическая обоснованность применения сердечных гликозидов при остром альвеолярном отеке легких.



**Строфантин.** 0,5—0,75 мл 0,05% раствора в/в медленно (не менее чем за 5 мин). Предпочтительна капельная инфузия препарата (в течение 10—15 мин). Для этого содержимое 1 ампулы строфантина растворяют в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия. При необходимости с интервалом 1—4 ч можно вводить 0,1—0,125 мг (0,2—0,25 мл 0,05% раствора). Общая доза препарата в течение 4 ч не должна превышать 0,5—0,625 мг (1—1,25 мл 0,05% раствора). Предварительно необходимо тщательно расспросить больного о предшествующем применении сердечных гликозидов. Быструю и полную дигитализацию следует проводить под непрерывным контролем за ритмом и ЭКГ (по кардиоскопу), имея в виду низкую толерантность к препаратам дигиталиса в острой стадии инфаркта миокарда, особенно при сочетанном применении солей кальция у таких больных.

**Коргликон.** 0,75—1 мл 0,06% раствора в/в (подробно см. *Строфантин*).

#### УСТРАНЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА

Наркотические анальгетики, антиаритмические средства (см. соответствующие главы).

#### БОРЬБА С ГИПОКСИЕЙ, НАРУШЕНИЯМИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ

Ингаляция кислорода через маску или катетер, введенный в нос на глубину 8—10 см, либо интубация трахей (даже трахеотомия) с последующей искусственной вентиляцией легких под положительным давлением. Восстановление нормальной проходимости дыхательных путей с помощью пеногасителей, а) этиловый спирт: 30—40% раствор у больных, находящихся в коматозном состоянии (масочный метод), или 70—96% раствор у больных с сохраненным сознанием (через катетер); его наливают в увлажнитель вместо воды, так как пары спирта способствуют разрушению пены в бронхах; б) антифомсилан: 0,6—1 мл 10% спиртового раствора в виде ингаляции после предварительного диспергирования раствора (например, в распылителе Горского). Для уменьшения раздражающего эффекта на слизистые оболочки чередовать ингаляцию антифомсилана с дыханием атмосферным воздухом.

Введение 5% раствора гидрокарбоната натрия в/в при соответствующих показаниях. Оксипутират натрия: в/в 20% раствор из расчета 75—100 мг/кг.

#### БОРЬБА С БРОНХОСПАЗМОМ И УЛУЧШЕНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

В/в 10—20 мл 2,4% раствора эуфиллина (аминофиллина, диафиллина), растворенного в 10—20 мл 20—40% раствора глюкозы (вводят медленно в течение 4—5 мин) или капельно 10—20 мл препарата, разведенных в 500 мл 5% раствора глюкозы (введение в течение 2—2½ ч); глюкокортикоиды.



## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

1) Придание больному полусидячего или сидячего положения в кровати (в том числе при остром инфаркте миокарда); 2) аспирация пены из верхних дыхательных путей; 3) ингаляция кислорода с пеногасящим агентом; 4) в/в введение морфина (или таламонала и т. п.); 5) в/в введение ганглиоблокаторов или вазодилататоров (с учетом показаний и противопоказаний); 6) в/в введение быстродействующих диуретиков (с учетом показаний и противопоказаний); 7) в/в введение сердечных гликозидов и прочие мероприятия под контролем гемодинамики, кислотно-щелочного состояния и других показателей; 8) в/в введение глюкокортикоидов, эуфиллина при вторичном бронхоспазме; 9) транспортировка больного в стационар сразу после исчезновения наиболее ярких проявлений альвеолярного отека легких в условиях абсолютного покоя.

### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ОТЕКА ЛЕГКИХ

Зависит от нозологической формы и особенностей течения основного заболевания. При выраженной артериальной гипертензии следует срочно снизить общее периферическое сопротивление ганглиоблокаторами и вазодилататорами. При высоком центральном венозном давлении (например, при митральном стенозе) необходимо применить мощные быстродействующие диуретики. Резкое ослабление сократительной функции левого желудочка предполагает осторожное в/в введение сердечных гликозидов.

Принципы лечения двух форм отека легких у больных инфарктом миокарда представлены в табл. 18.

При назначении ганглиоблокаторов исходное систолическое давление должно быть не ниже 150 мм рт. ст. Препараты предварительно разводят в 20 мл 40% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия (арфонад и гигроний в 150—250 мл 5% раствора глюкозы). В/в инфузию проводят медленно (в течение 6—8 мин) под постоянным контролем за уровнем систолического артериального давления (при снижении его до 120—110 мм рт. ст. инфузию прекращают). Инфузию ганглиоблокаторов следует проводить в самом начале отека легких. Вводить ганглиоблокаторы следует с особой осторожностью после предшествующего кровопускания или применения гипотензивных средств (например, фенотиазиновых препаратов). Для предупреждения ортостатического коллапса и постуральной ишемии головного мозга по мере стихания одышки больного следует перевести из положения с приподнятой головой (на 30—40° С) в горизонтальное положение при непрерывной ингаляции кислорода и пеногасителей. Необходимо помнить, что ганглиоблокаторы могут вызвать артериальную гипотензию вплоть до коллапса, нарушения сердечного ритма, почечную недостаточность, торможение двигательной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта, расстройство аккомодации. В редких случаях возникают тромбозы коронарных и мозговых сосудов, остановка сердца. К пентамину и бензогексо-



Таблица 18

Лечение двух форм отека легких у больных инфарктом миокарда

| Группа лекарственных средств   | Формы отека легких |   |
|--|--------------------|---|
|  | I—с гипертензией   | II—с гипотонией                           |
| Восстанавливающие нормальную проходимость дыхательных путей—пеногасители | +                  | +   |
| Наркотические анальгетики и нейролептики                                 | +                  | +   |
| Ганглиоблокаторы   | +                  | Противопоказаны                           |
| Мощные диуретики   | +                  | С осторожностью                           |
| Дегидратационные средства и влияющие на сосудистую проницаемость         | +                  | Мочевина, кальция глюконат или хлорид в/в |
| Вазодилататоры   | +                  | +симпатомиметики                          |
| Сердечные гликозиды (при резком снижении сократительной функции сердца)  | +                  | +   |
| Бронхолитические (эуфиллин, диафиллин)                                   | +                  | Противопоказаны                           |
| Фенотиазиновые (в специальных смесях)                                    | +                  | »   |
| Глюкокортикоиды  | +                  | +   |
| Антигистаминные средства   | +                  | +   |

нию развивается тахифилаксия (почти полная потеря чувствительности при повторном введении). В то же время применение ганглиоблокаторов позволяет отказаться от кровопускания (сопряженного с развитием анемии, резкого повышения свертываемости крови и рефлекторной вазоконстрикции с возможным нарушением кровоснабжения жизненно важных органов), а также от наложения жгутов на конечности, нередко способствующих развитию периферического тромбоза.

### КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Кардиогенный шок возникает чаще всего как осложнение инфаркта миокарда, митрального и аортального пороков, при операциях на сердце и т. д. Для него характерны: артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 80—90 мм рт. ст.); уменьшение пульсового давления ( $\leq 20$  мм рт. ст.); нарушение периферической перфузии; снижение мочеотделения (менее 20 мл/ч; в ряде случаев относительная или абсолютная гиповолемия).

Патогенез. Основное значение имеет острая ишемия 45% и более площади левого желудочка, снижение сократительной функции левого желудочка в виде асинергии, в частности акинезии более 25% стенки левого желудочка, дискинезии, асинхронии. Существенную роль играют и предшествующие нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия, тахисистолия,



фибрилляция и трепетание желудочков, а также суправентрикулярная тахикардия).

Отрицательное влияние на величину сердечного выброса оказывают: тканевая гипоксия и метаболический ацидоз, приводящие к повышению сосудистой проницаемости; выраженные нарушения микроциркуляции с артериальной гипоксемией; уменьшение венозного возврата крови к сердцу; нередко повышение центрального венозного давления (при застое в легких) либо его снижение (при гиповолемических состояниях).

Наблюдаются также ухудшение не только коронарного, но и церебрального кровоснабжения, нарушение функции почек.

**Клиническая картина:** бледность, холодный пот, часто пепельно-серый с цианотичным оттенком цвет кожных покровов; нарушение кожной чувствительности и похолодание конечностей; субнормальная температура; пульс слабого наполнения и напряжения, нитевидный либо не определяется; низкое артериальное давление (систолическое не более 80—90 мм рт. ст.) с малой амплитудой; олигурия или анурия.

При падении артериального давления могут наблюдаться две формы гемодинамических нарушений: а) уменьшение минутного объема сердца при нормальном или повышенном общем периферическом сопротивлении и нормальной массе циркулирующей крови; б) снижение общего периферического сопротивления при нормальном минутном объеме. Важны мониторные наблюдения за гемодинамическими показателями: конечным диастолическим давлением в левом желудочке (по косвенному признаку — давлению в легочных капиллярах), артериальным давлением, минутным объемом сердца, частотой сердечных сокращений.

**Классификация.** В основу классификации кардиогенного шока положены: быстрота и устойчивость ответной реакции АД на медикаментозную терапию, выраженность (длительность и тяжесть) клинических признаков шока.

**Степень I** — относительно легкая. Длительность 3—5 ч. АД 90/50—60/40 мм рт. ст. Сердечная недостаточность слабо выражена или отсутствует. Быстрая и устойчивая прессорная реакция на медикаментозную терапию (через 30—60 мин).

**Степень II** — средней тяжести. Длительность 5—10 ч, снижение АД до 80/50—40/20 мм рт. ст.; выраженные периферические признаки, симптомы острой сердечной недостаточности. Прессорная реакция на медикаментозные средства замедлена и неустойчива.

**Степень III** — крайне тяжелая. Длительное течение с неуклонным прогрессированием; резкое падение АД (пульсовое давление ниже 15 мм рт. ст.). Острая сердечная недостаточность у 70% больных завершается бурным альвеолярным отеком легких. Отмечается кратковременная неустойчивая прессорная реакция или ареактивное течение.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Комплексная терапия включает неотложные мероприятия по купированию болевого синдрома, улучшению центральной и периферической гемодинамики, предупреждению и ограничению



дальнейшего тромбообразования и тромбоэмболических осложнений, борьбу с отеком легких, артериальной гипоксемией, нарушениями кислотно-щелочного состояния, нарушениями ритма. Лечение болевого синдрома и отека легких см. выше<sup>1</sup>.

Основу патогенетической терапии кардиогенного шока составляют: 1) мероприятия по улучшению центральной и периферической гемодинамики; 2) лечение острых нарушений сердечного ритма и проводимости; 3) коррекция нарушений метаболизма и электролитного баланса.

#### МЕРОПРИЯТИЯ ПО УЛУЧШЕНИЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Мероприятия по улучшению центральной и периферической гемодинамики включают в себя введение симпатомиметических аминов, миотропных прессорных средств, плазмозаменителей, сердечных гликозидов, глюкагона, кортикостероидных средств и контрапульсацию.

**СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИЕ АМИНЫ.** Норэпинефрин (Noradrenalinum hydrochloricum), норэпинефрин (Noradrenalinum hydrochloricum), норэпинефрин (Noradrenalinum hydrochloricum). Химическое название: 1-1(3,4-диоксифенил)-2-аминоэтанол гидрохлорид. Ампулы по 1 мл 0,2% раствора.

**Ф-динамика.** Является естественным химическим медиатором постганглионарных адренергических нервов. Кардиоваскулярное действие Нэ.—результат стимуляции  $\beta$ -рецепторов сердца и  $\alpha$ -рецепторов периферических сосудов. Преобладает влияние Нэ. на  $\alpha$ -рецепторы, так как действие на  $\beta$ -рецепторы сердца маскируется рефлекторной брадикардией и повышением тонуса блуждающего нерва, вызванными увеличением АД. Однако в условиях блокады  $\alpha$ -рецепторов с помощью фентоламина или хлорпромазина выявляется именно  $\beta$ -адренергическая активность Нэ. Применение Нэ. в лечении больных острым инфарктом миокарда с кардиогенным шоком позволило снизить смертность приблизительно с 90% до 70—80%. Нэ. вызывает увеличение сердечного выброса (на 18%) и АД. Это сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления (на 37—43%) и центрального венозного давления. Кроме того, вследствие подъема АД возрастает перфузионное давление в коронарных артериях, усиливается кровоснабжение ЦНС.

При исходно высоком периферическом сосудистом сопротивлении введение Нэ. нецелесообразно. Для предупреждения спазма мелких периферических сосудов, что ухудшает микроциркуляцию и нарушает функцию внутренних органов и метаболизм тканей, введение Нэ. иногда комбинируют с назначением фентоламина (реджитина), феноксibenзамина, вазодилататоров. Однако это может вызвать трудноконтролируемую гипотонию. Лучше начинать с Нэ. и лишь в случаях развития вазоконстрикции с нежелательными симптомами дополнительно производить инфузию (из отдельной капельницы) фентоламина или вазодилататоров.

**Применение.** Только в/в, причем катетер вставляют в вену руки, но не ноги. Скорость инфузии должна быть наименьшая,

<sup>1</sup> См. с. 265



которая обеспечивает перфузию жизненно важных органов, повышает АД (желательно до 100—115 мм рт. ст.) и восстанавливает почечный кровоток. Нэ. вводят капельно из расчета 4—8 мг (2—4 мл 0,2% раствора) на 1 л 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Первоначальная скорость введения смеси 10—15 капель в 1 мин. Однако для достижения терапевтического эффекта (оптимальное систолическое давление 100—115 мм рт. ст.) часто приходится увеличивать скорость введения до 20—60 капель в 1 мин. Если до развития инфаркта миокарда наблюдалась длительная и стойкая артериальная гипертензия, то систолическое артериальное давление следует повышать до 130—140 мм рт.ст.

Нэ. нельзя вводить в/м или п/к из-за опасности вызвать некрозы в месте инъекции и трудности дозирования препарата.

**Показания.** Кардиогенный шок с низким периферическим сосудистым сопротивлением.

**Противопоказания.** Полная атриовентрикулярная блокада, фторотановый, циклопропановый, хлороформный наркоз.

**Мезатон (Mesatonum) фенилэфрин (Phenylephrine) (Фэ.).** Химическое название: 1-(мета-оксифенил)-2-метиламиноэтанол гидрохлорид. Ампулы по 1 мл 1% раствора.

**Ф-динамика.** Синтетический адреномиметический препарат. Его применение при кардиогенном шоке связано с выраженным стимулирующим эффектом на  $\alpha$ -адренорецепторы. Это вызывает сужение артериол во всех сосудистых областях и как следствие — повышение АД. Сердечный выброс при этом не увеличивается и даже может снижаться. Фэ. менее эффективен, чем норадреналин, при кардиогенном шоке. Вызываемый им спазм мелких периферических сосудов может привести к ухудшению микроциркуляции во внутренних органах. При в/в введении продолжительность действия Фэ. 20 мин, при в/м введении — 40—50 мин.

**Применение.** В/в капельно 0,5—1 мл 1% раствора в 20—40 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Вводить следует медленно под контролем АД. В/м и п/к 0,5—1 мл 1% раствора.

**Показания.** Кардиогенный шок с низким периферическим сосудистым сопротивлением, коллапс, гипотензия. Наиболее эффективно в/в введение. При рефлекторной форме шока Фэ. можно вводить в/м или п/к.

**Изадрин (Isadrinum), изопротеренол (Isoproterenol) (Ип.).** Патентованные названия: новодрин (Novodrin) и др. Химическое название: 1-(3,4-диоксифенил)-2-(изопропиламино)-этанол-1-гидрохлорид. Ампулы по 1 мл 0,5% раствора для в/в введения. Флаконы по 25 и 100 мл 0,5% и 1% раствора для ингаляций.

**Ф-динамика.** Синтетический катехоламин, избирательный активатор  $\beta$ -адренорецепторов. Вызывает тахикардию, увеличивает сократимость миокарда и сердечный выброс, уменьшает давление наполнения желудочков, общее периферическое сопротивление, снижает АД. Перфузионное давление при пораженных атеросклерозом коронарных сосудах не увеличивается. Ип. увеличивает потребность миокарда в кислороде, улучшает атриовентрикулярную проводимость, снижает почечный кровоток.



Ип. оказался эффективным при кардиогенном шоке у больных с тяжелой митральной или аортальной регургитацией.

Применение. В/в капельно в 5% растворе глюкозы из расчета 0,5—5 мкг (0,0005—0,005 мг) в 1 мин.

Показания: 1) кардиогенный шок первой формы—при нормальной массе циркулирующей крови, сниженном минутном объеме сердца и высоком периферическом сопротивлении: а) при тяжелой митральной или аортальной недостаточности; б) при остром инфаркте миокарда на начальной стадии, когда при внутриартериальном измерении АД еще остается нормальным либо имеет место симптоматическая брадикардия и требуется медикаментозная терапия до налаживания электрической стимуляции сердца (частоту сердцебиений увеличивают до 60 в 1 минуту, однако есть опасность развития желудочковой аритмии); 2) лечение больных с нарушением атриовентрикулярной проводимости.

Допамин (Dopamine) (Д.). Патентованные названия: Dopamine-Natterman, дофамин и др. Химическое название: 1-(3,4-диоксифенил)-2-аминэтилен. Ампулы по 5 мл 0,5% и 4% раствора (25 и 200 мг).

Ф-динамика. Д. является биологическим предшественником норадреналина (норадреналина) и в норме оказывает сосудосуживающее действие (менее выраженное, чем действие норадреналина и изопреterenолола). Обладает  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноактивирующим действием; влияние на  $\alpha$ -рецепторы менее выражено. В малых дозах оказывает положительный инотропный и хронотропный эффект, в больших—вызывает констрикцию. Обладает уникальным свойством—в малых дозах вызывает вазодилатацию в области чревных и почечных сосудов путем воздействия не через адренергические рецепторы, а селективно через активацию специфических постсинаптических вазодилататорных допаминовых рецепторов:  $DA_1$ —в почечных и мезентериальных сосудах;  $DA_2$ —в адренергических нейронах, что вызывает торможение процесса высвобождения норадреналина. Однако в больших дозах Д. может повысить КД, максимально увеличивая почечный кровоток и увеличивая ЧСС вследствие активации одновременно  $\alpha_1$ -адренергического, а также  $\beta_1$ -адренергического рецептора (последний обуславливает хронотропный эффект миокарда). Следовательно, у больных с шоком почечный кровоток (вместе с клубочковой фильтрацией и экскрецией натрия) может быть увеличен не пропорционально возрастанию сердечного выброса. Новое производное допамина NN-диалкил дофамин (пропилбутилдофамин) в отличие от Д. активирует допаминовые рецепторы, не влияет на  $\beta$ -адренергические и мало или не влияет на  $\alpha$ -адренергические (вазоконстрикторные) рецепторы и его можно применять при сердечной недостаточности в сочетании с гипертензией, повышенным сосудистым сопротивлением; он вызывает зависимое от дозы снижение КД, увеличение сердечного выброса без рефлекторной тахикардии. Д. увеличивает потребность миокарда в кислороде, но при этом наблюдается достаточное возрастание коронарного кровотока. Д. больше увеличивает сердечный выброс, тогда как норадреналин—системное сосудистое сопротивление. У больных с кардиогенным шоком, у которых снижение сердечного выбро-



са не привело к тяжелой гипотензии, Д. имеет преимущества перед норадреналином и изопротеренолом. При хронической сердечной недостаточности эффект Д. кратковременный и при необходимости его удается использовать только в течение 3—4 дней, постоянно контролируя скорость введения и состояния гемодинамики. При длительном введении постепенно развиваются тахикардия и нарушения сердечного ритма. Действие Д. прекращается через 5—10 мин после окончания в/в инфузии.

**Применение.** Предварительно разводят 25 мг в 125 мл, а 200 мг в 400 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора (соответственно содержание в 1 мл 200 и 500 мкг). Растворы Д. нельзя смешивать со щелочными растворами. В/в вводят с начальной скоростью 1—5 мкг/(кг·мин). При необходимости скорость введения увеличивают до 10—25 мкг/(мл·мин). Инфузию можно проводить от 2—3 ч до 1—4 дней. Суточная доза в среднем для больного массой тела 70 кг составляет 400 мг.

**Добутамин\*** (Dobutaminum) (Дб.). Химическое название:  $(\pm)[4-(2\text{-параоксифенил})\text{-1-метилпропил}]\text{-3,4-диоксифенилэтиламин}$  (гидрохлорид). Флаконы по 250 мкг.

**Ф-динамика.** Является  $\beta$ -адренергическим активатором, вызывая положительный инотропный и минимальный хронотропный эффекты. Одновременно повышает АД, но снижает сопротивление легочных сосудов (вазодилатация), поэтому при митральном стенозе может усиливать застой в легких. Дб. эффективен при острой левожелудочковой недостаточности у больных ИБС в состоянии покоя, но вызывает ухудшение при физической активности. Поэтому до начала ранней активизации больного препарат следует отменить. Дб. не вызывает дилатации почечных сосудов, но увеличивает перфузию почек, увеличивает коронарный кровоток в связи с повышением сердечного выброса. Периферическое сопротивление несколько снижает.

**Ф-кинетика.** Период полужизни при в/в введении 2—3 мин.

**Применение.** Инфузия в/в со скоростью 2,5 мкг/(кг·мин) с последующим увеличением скорости на 2,5 мкг/(кг·мин) с интервалом 15 мин; максимальная скорость инфузии — 10—15 мкг/(кг·мин).

**Показание.** Острая левожелудочковая недостаточность при ИБС.

**Противопоказание.** Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

**МИОТРОПНЫЕ ПРЕССОРНЫЕ СРЕДСТВА.** **Ангиотензинамид\*** (Angiotensinamidum) (Ат.). Патентованные названия: гипертензин (Hypertensin) ангиотензин II и др. Химическое название: L-аспарагинил-L-аргинил-L-валил-L-тирозил-L-валил-L-гистидил-L-пролил-L-фенилаланина ацетат. Ампулы по 0,5; 1 и 2,5 мг сухого (лиофилизированного) вещества.

**Ф-динамика.** Вызывает сужение прекапиллярных артериол и вследствие этого выраженное прессорное действие. Особенно сильно выражено вазоконстрикторное действие на сосуды кожи и внутренних органов брюшной полости. Прямого влияния на миокард и коронарные сосуды не оказывает.

**Применение.** В/в капельно по 2,5—5 мг, растворенных в



250—500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Начинают вводить со скоростью 4—6 капель в 1 мин. Под контролем АД можно увеличивать скорость введения до 20 капель в минуту.

**Показания.** Кардиогенный шок без признаков высокого периферического сосудистого сопротивления, коллапс.

**Противопоказания.** Состояния с высоким периферическим сосудистым сопротивлением. Нельзя вводить длительно. Нельзя смешивать с кровью и плазмой, так как при этом Ат. инактивируется.

**ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛИ.** Назначают в тех случаях, когда шок протекает на фоне низкого давления наполнения левого желудочка: менее 12 мм рт. ст. (показатели центрального венозного давления менее информативны). Предпочтительно вводить в течение 10 мин 150—200 мл реополиглюкина (низкомолекулярный декстран), бедный солью альбумин или изотонический раствор натрия хлорида, изотонический раствор глюкозы. Можно применять и плазму. При этом добиваются увеличения давления заполнения левого желудочка более 22—26 мм рт. ст. Введение плазмозаменителей или плазмы увеличивает объем циркулирующей жидкости, уменьшает вязкость крови, предотвращает агрегацию тромбоцитов и других форменных элементов крови, что важно для восстановления нарушенной микроциркуляции.

**Применение.** В/в вливание реополиглюкина в количестве 200—400 мл следует проводить со скоростью около 20 мл/мин в течение 10—15 мин. При более медленном введении скорость выхода жидкости из сосудистого русла будет снижена, результаты мероприятий по восстановлению объема циркулирующей крови.

**СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ.** При кардиогенном шоке, вызванном острым инфарктом миокарда, сердечные гликозиды малоэффективны и, кроме того, могут вызвать нарушения проводимости и аритмию. В целом влияние сердечных гликозидов на гемодинамику при инфаркте миокарда зависит во многом от того, через какое время после развития инфаркта они вводятся, от их влияния на распространенность и степень ишемического повреждения миокарда. И все же в/в введение быстро действующих препаратов сердечных гликозидов нежелательно у больных острым инфарктом миокарда из-за опасности увеличения сопротивления в коронарных сосудах, а также общей системной вазоконстрикции. Следует иметь в виду, что констриктивное действие сердечных гликозидов на гладкую мускулатуру сосудов проявляется быстрее и длится короче, чем их позитивное инотропное влияние на сердце. Ранний прессорный эффект в/в введения строфантина может оказать отрицательное влияние на больных с кардиогенным шоком. В случае их применения при кардиогенном шоке сердечные гликозиды вводят в/в медленно с особой осторожностью.

**ГЛЮКАГОН\* (Glucagon) (Гл.)** — полипептидный гормон, секретлируемый  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы. Ампилы по 4 мг.

**Ф-динамика.** Обладает прямым положительным инотропным и хронотропным эффектом. Действует путем увеличения уровня цАМФ вследствие активации аденилциклазной системы,



главным образом через  $H_2$ -рецепторы, которые отличаются (независимы) от адренергических рецепторов. Их активность повышается при применении теофиллина, который тормозит активность фосфодиэстеразы и, следовательно, замедляет разрушение АТФ. Гл. увеличивает диурез. При кардиогенном шоке препарат менее эффективен, чем симпатомиметические амины. Не вызывает аритмий, однако может привести к гипокалиемии, особенно при длительном приеме. После отмены препарата может развиваться гиперкалиемия. У больных с феохромоцитомой вследствие повышенного высвобождения катехоламинов из опухоли Гл. вызывает гипертонические кризы.

**Применение:** 1) в/в в виде болюса 4—5 мг; эффект продолжается 20—30 мин; 2) в/в капельно в течение нескольких часов со скоростью вливания 4—16 мг/ч. Предварительно глюкагон растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы, так как в исходном ампульном растворе содержится большая концентрация фенола, а главное разбавленный раствор пригоден для длительного в/в введения.

**Показания.** Кардиогенный шок, септический шок.

**Противопоказание.** Феохромоцитома (опасность развития гипертонического криза).

**ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ.** Ранее широко применяли преднизолон и гидрокортизон, часто в сочетании с симпатомиметическими аминами. В последнее время эти препараты редко применяют при кардиогенном шоке, особенно у больных острым инфарктом миокарда, однако продолжают назначать при появлении синдрома Дресслера, отеке легких.

**КОНТРАПУЛЬСАЦИЯ.** Как один из видов вспомогательного кровообращения контрапульсация применяется при кардиогенном шоке, однако, по-видимому, не имеет преимуществ перед медикаментозными средствами.

**ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА см. с. 95, 128.**

**Коррекция нарушений метаболизма и электролитного баланса проводится по общепринятым схемам.**

#### ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАРДИОГЕННОГО ШОКА

Неотложные мероприятия при кардиогенном шоке начинают с купирования болевого приступа. Основная патогенетическая терапия направлена на улучшение центральной и периферической гемодинамики. Лечение больных с кардиогенным шоком должно учитывать адекватность внутрисосудистого объема. Мероприятия по увеличению внутрисосудистого объема при кардиогенном шоке должны быть первыми при обнаружении низкого конечного диастолического давления в левом желудочке: в/в введение реополиглюкина, декстрана и т. п., бедного солью альбумина либо изотонического раствора натрия хлорида, раствора глюкозы. Прессорные амины используют для повышения системного кровяного давления, когда увеличение внутрисосудистого объема крови противопоказано или неэффективно. Предпочтение отдается норадреналину. При этом добиваются увеличения давления заполнения левого желудочка более 22—26 мм



рт. ст. При высоком конечном диастолическом давлении левого желудочка (более 18—20 мм рт. ст.) назначают сердечные гликозиды, ограничивают введение соли. Среди других мероприятий важную роль играет нормализация сердечного ритма. Назначение других медикаментозных средств имеет вспомогательное значение. В случаях низкого системного давления можно начинать лечение с симпатомиметических средств добутина или допамина. После того как периферическое давление поднялось, присоединяют вазодилататоры, так как симпатомиметические средства увеличивают потребление миокардом кислорода и вызывают нежелательные явления (тахикардию, аритмии, чрезмерное повышение периферического сопротивления). Вазодилататоры, действующие на артериолы и вены (нитропруссид натрия и др.), увеличивают сердечный выброс, снижают давление наполнения левого и правого желудочков, уменьшают периферическое и легочное сопротивление, увеличивают фракцию выброса. При назначении медикаментозных средств больным кардиогенным шоком необходимо осуществлять мониторинг основных гемодинамических показателей, строго контролировать выбор медикаментозных средств и скорость их в/в введения с целью избежать нежелательных побочных явлений или осложнений.



## Глава X

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ, АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ И АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### МЕХАНИЗМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В организме человека в механизмах свертывания крови имеют значение система свертывания, фибринолитическая система, тормозящие свертывание систем и гемодинамические факторы.

Основные факторы, участвующие в свертывании крови: I — фибриноген, II — протромбин, III — тканевый тромбопластин (антигtromбин), IV — кальций, V — Ас-глобулин плазмы (проакселлерин, лабильный фактор), VI фактор, VII — проконвертин (аутопротромбин I, стабильный фактор), VIII — антигемофильный глобулин, IX — аутопротромбин II (кристмас-фактор, плазменный тромбопластиновый компонент), X — аутопротромбин III (с) (фактор Стюарта — Прауэра), XI — плазменный тромбопластиновый предшественник (РТА), XII — фактор Хагемана, XIII — фибринстабилизирующий фактор.

Процесс свертывания крови завершается превращением растворимого белка плазмы фибриногена в нерастворимый фибрин. Такое превращение катализируется энзимом тромбином, который протеолитически отщепляет два мелких пептида от молекулы фибриногена, образуя «мономеры фибрина». Затем эти мономеры полимеризуются, образуя фибрин. Тромбин происходит целиком из существующего в плазме протромбина. Имеются различные теории, объясняющие участие перечисленных выше и других факторов в свертывании крови с участием тромбоцитов. Следует иметь в виду наличие в организме не до конца изученной физиологической антисвертывающей системы.

Система свертывания крови представляет собой серию ферментов, трансформирующихся в активные факторы при участии ферментов. Это приводит к образованию за короткий промежуток времени достаточного для свертывания количества тромбина. Свертывание крови может ускориться либо путем активации собственно свертывающей системы (внутренней), либо благодаря высвобождению тканевого тромбопластина (внешняя система). Эти две системы конвергируют на факторе X. Далее процесс свертывания продолжается общим путем до образования фибрина.

*Собственная свертывающая система.* Свертывание инициируется адсорбцией фактора XII на инородной поверхности, например на коллагене. Для быстрого превращения фактора XII в активированный серинпротеазой фактор XIIa требуется присутствие как калликреина, так и кининогена с высокой молекуляр-



# СОБСТВЕННАЯ СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

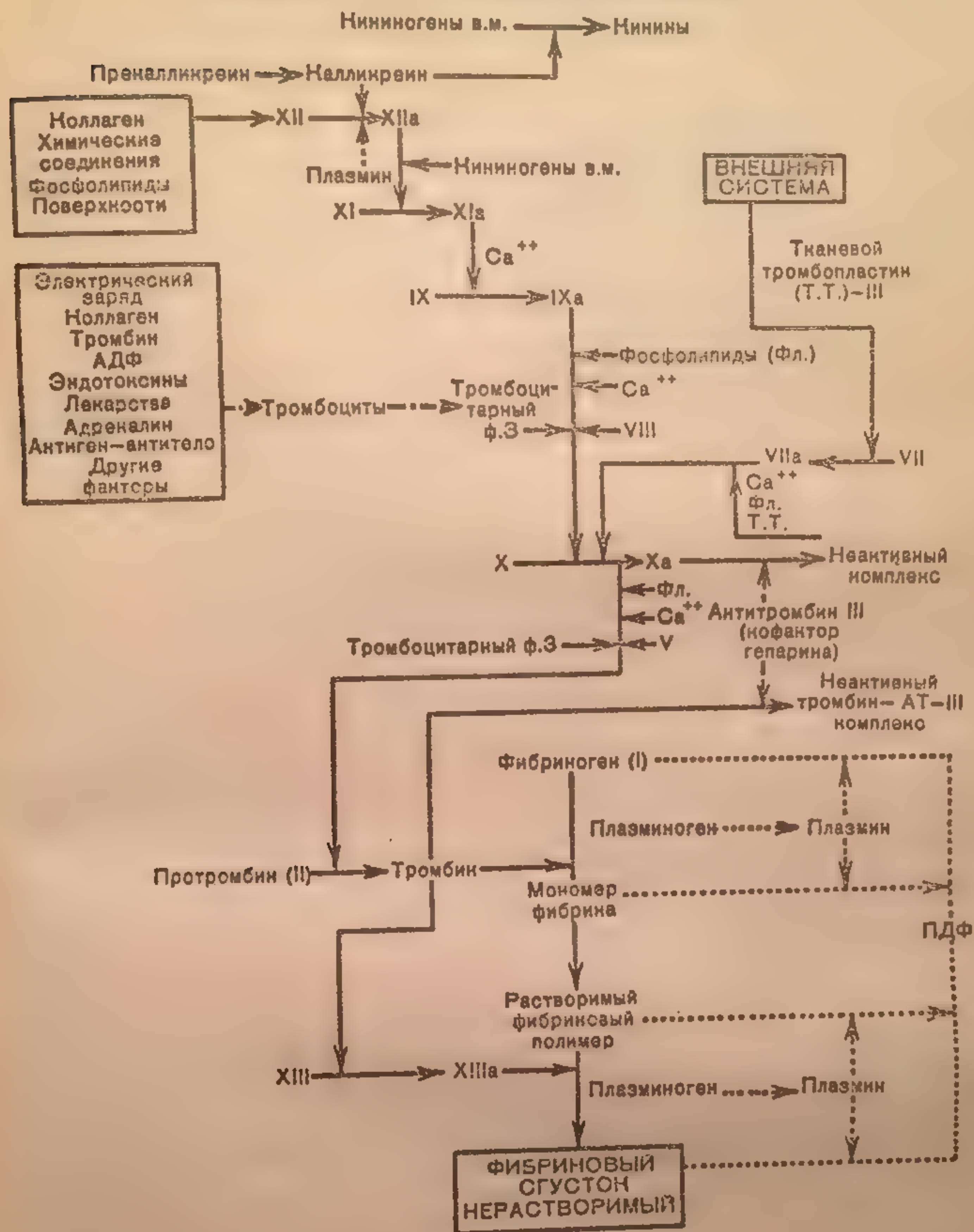


Схема. Взаимосвязь различных факторов свертывания и противосвертывающей системы [Wessler S., Gitel S. N., 1978, et al.].

Условные обозначения: в. м. — высокомолекулярные; ПДФ — продукты деградации фибрина; АДФ — аденозина дифосфат; ф — тромбоцитарный фактор; — — — — — собственная и внешняя системы свертывания; — — — — — ингибиторы; ---- фибринолиз.

ной массой (в. м. м.). Тот же кининоген в. м. м. увеличивает реактивность фактора XIIa при превращении фактора XI в его активированную форму — XIa. Далее фактор XIa вызывает превращение фактора IX и IXa. Затем факторы VIII и IXa образуют комплекс, который приводит к активации фактора X в Xa. Для максимальной скорости этого превращения необходимы фосфо-



липиды из агрегированных тромбоцитов и ионы кальция. Аналогично присутствие фосфолипидов, ионов кальция и фактора V необходимо для превращения протромбина (фактора II) в тромбин.

Внешняя система начинает свое действие с высвобождения тканевого тромбопластина, смеси белка с фосфолипидами, что приводит к активации фактора VII в VIIa. Вместе с ионами кальция, фосфолипидами и тканевым тромбопластином фактор VIIa участвует в активации фактора X. В дальнейшем после образования фактора Xa процесс свертывания приводит к образованию тромбина из протромбина. Тромбин является конечной серинпротеазой, образующейся в процессе коагуляции. Он расщепляет фибриноген до фибрина, вызывает агрегацию тромбоцитов, активирует фактор XIII в XIIIa и трансамидазу, которая ковалентно связывает момеры фибрина в нити фибрина в присутствии ионов кальция. Тромбин способен также активировать факторы VIII и V из их неактивных или частично активных форм в высоко реактивные молекулы.

Высокий уровень VII, возможно, ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от ИБС. У больных стенокардией с атеросклерозом коронарных артерий снижена активность в плазме антитромбина (фактора III), что обуславливает коагулянтную гиперактивность у них плазмы крови.

Фибринолитическая система. Плазминоген является присутствующим в норме проферментом плазмы, который может быть активирован в плазмин. Это превращение вызывается благодаря активатору, присутствующему в большинстве тканей тела, включая эндотелиальные клетки. Высвобождение этого активатора происходит с участием фактора XIIa, тромбина или при гипоксии. Плазмин является серинпротеазой, которая расщепляет фибрин на растворимые фрагменты. Наряду с разрушением фибрина плазмин может вызвать также деградацию фибриногена, протромбина и факторов VIII и V. Следовательно, фибринолитические средства, разрушая тромб, могут привести к геморрагиям из-за деградации протеинов, участвующих в физиологической реакции свертывания крови.

Тормозящие системы. В нормальной человеческой плазме содержатся ингибиторы серинпротеазы, способные нейтрализовать активированные факторы свертывания. Единственным ингибитором из этой группы, концентрация и активность которого коррелируют с нарушением свертывания крови, является антитромбин (фактор III). Этот  $\alpha_2$ -глобулин с мол. массой 63 000 играет важную роль в поддержании текучести крови. В экспериментальных системах антитромбин тормозит тромбин и фактор Xa. При значительно сниженных скоростях реакции  $\alpha_2$ -глобулин также тормозит активность факторов XIIa, XIa и IXa. Антитромбин (фактор III) образует нераспадающиеся комплексы с активированными факторами свертывания.  $\alpha_2$ -Макроглобулин и  $\alpha_2$ -плазминоингибитор предотвращают действие циркулирующего в крови плазмина.

Гемодинамические факторы. Замедление кровотока само по себе не является причиной внутрисосудистой коагуляции. Однако это облегчает течение уже начавшегося тромботиче-



ского процесса. Стаз крови образуется не только в венах, но и в артериях в местах изгиба и бифуркации. Он также облегчает течение тромботического процесса. Стаз эритроцитов вызывает повышение концентрации тромбина и других серинпротеаз в данном участке сосудистого русла. Наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом терапии тромбозов может быть имитация той противосвертывающей реакции, которая вызывает у здоровых животных спонтанный лизис экспериментального тромба.

Существующие антикоагулянты тормозят действие или образование одного или более факторов свертывания крови, что таит в себе опасность развития геморрагического синдрома и требует тщательного контроля в подборе индивидуальной дозы. Ниже будут представлены: 1) антикоагулянты прямого и непрямого действия; 2) тромболитические средства; 3) антитромбоцитарные средства.

## АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

### АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

**Гепарин (Heparinum) (Г.).** Патентованные названия: Pularin, Vetren и др. Химическое строение: мукополисахарид, состоящий из остатков глюкуроновой кислоты и глюкозамина, эстерифицированных серной кислотой. Флаконы по 5 мл с активностью 5000; 10 000 и 20 000 ЕД в 1 мл; мазь—2500 ЕД в тубе.

**Ф-динамика.** Тормозит свертывания крови *in vitro* и *in vivo*. Антикоагулянт прямого действия, т. е. влияет непосредственно на факторы свертывания, находящиеся в крови. Антикоагулянтное действие Г. возможно в присутствии кофактора гепарина—нормального антитромбина плазмы (антитромбин III). Функция Г. как антикоагулянта—ускорять нейтрализацию антитромбином (фактором III) серинпротеаз свертывающей системы. В ряде случаев Г. может вызвать парадоксальный эффект—снижить концентрацию антитромбина III на 70—80%, что обуславливает развитие тромбозов. В этих случаях необходимо вместе с плазмой крови ввести больному антитромбин III. Г. не блокирует синтез протромбина в печени (в отличие от не прямых антикоагулянтов), а первично тормозит превращение протромбина в тромбин, в котором участвуют факторы IX, X, XI и XII. Г. также тормозит агрегацию тромбоцитов под влиянием тромбина, активирует липопроотеинлипазу—просветляющий фактор плазмы, что способствует уменьшению адгезивности тромбоцитов, поэтому одновременно является антикоагулянтом и антитромбоцитарным средством. После в/в введения антикоагулянтное действие продолжается 3—4 ч. Г. оказывает и гиполипидемическое действие.

**Ф-кинетика.** Г. неэффективен при приеме внутрь или сублингвально из-за низкой абсорбции при таком способе введения. Хорошо абсорбируется после в/м или п/к введения. Исчезает из кровообращения экспоненциально. Период полувыведения Г. после в/в введения составляет 56—152 мин. Г. метаболизируется печенью. Экскретируется Г. в виде малоактивной формы



урогепарина. При введении больших доз с мочой экскретируется до 50% неизмененного препарата. Г. не проходит через плаценту и не проникает в материнское молоко.

**Применение.** При в/в вливании первая доза 10 000—15 000 ЕД. Через 4—6 ч производят повторные в/в вливания 5000—10 000 ЕД в зависимости от массы тела и под контролем времени свертывания крови, которое должно стать в 2—2,5 раза выше нормы. Для этого за 30 мин до очередной инъекции Г. определяют время свертывания. Препарат можно вводить капельно (20 000—30 000 ЕД). Г. добавляют к 1 л 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия. Такой раствор гепарина вводят в течение 24 ч. При этом антикоагулянтный эффект проявляется через 2—3 ч после начала капельного введения, поэтому правильнее ввести сначала струйно 5000 ЕД Г., а затем начать капельное введение. При длительном капельном введении Г. у больных инфарктом миокарда следует ограничить объем жидкости из-за опасности гиперволемии и развития отека легких.

В/м введения обычно избегают из-за опасности геморрагий с образованием болезненных гематом в месте инъекций.

Г. можно вводить п/к вместо частых в/в введений, обычно по 10 000—15 000 ЕД 2 раза в день или по 7000—10 000 ЕД 3 раза в день. Часто п/к введение начинают после первого в/в вливания 5000—10 000 ЕД Г., так как абсорбция его замедлена и удлинение времени свертывания наступает через 30—60 мин. Г. п/к следует вводить медленно в подкожный жировой слой, например в нижней части живота либо на внутренней стороне бедра, в плечо. Используют небольшую иглу, концентрированный раствор гепарина для того, чтобы снизить риск повреждения подкожных сосудов. После п/к введения надо придавить место инъекции в течение 5 мин. Места инъекции необходимо менять. Лечение проводят в течение 5—7 дней (редко 2 нед), а затем переходят на непрямые антикоагулянты, которые впервые назначают за 2 дня до отмены Г. Особого внимания требует строгое соблюдение интервалов при лечении Г. во избежание геморрагических осложнений (при частых введениях — большая доза) или гиперкоагуляции в случае больших интервалов между очередными вливаниями.

Наружно Г. назначают при поверхностном тромбофлебите конечностей в виде мази с 2500 ЕД Г.

**Показания.** Профилактика и лечение различных тромбоэмболических осложнений, в частности при остром инфаркте миокарда, тромбозе церебральных сосудов, венозных тромбозах, эмболии в системе легочной артерии.

**Противопоказания.** Геморрагический диатез (повышенная проницаемость сосудов, тромбоцитопеническая пурпура, гемофилия), заболевания с замедлением свертывания крови, кровотечения, подострый бактериальный эндокардит, тяжелые нарушения функции печени и почек, острые и хронические лейкозы, апластическая и гипопластическая анемия, острая аневризма сердца, язвенные и опухолевые поражения желудочно-кишечного тракта, высокая АГ.

Антагонистом гепарина является протаминасульфат: в/в 50 мг в течение 10 мин (иногда до 200 мг в течение 2 ч) из расчета

1—1,5 мг на  
Г. при в/в вл  
100 ЕД Г.

Все испр  
рина (дику  
фепромарон)  
Ф-динам

шиваясь в пе  
только in vi  
антикоагуля  
IX и X in

протромбине  
на транспор  
витамина К  
лекарств он

лянтов непр  
ны к этим  
руют дейст  
ний). Непря

карственны  
обладают д  
действия пр  
исходного  
VII) происх

через 2—4  
Наиболее в  
дикумарин,  
Ф-кине

но-кишечной  
ются значи  
целиком, н  
медленный

дения дик  
при низкой  
эритроцита  
сти, аккумуля

Неодику  
пелентан, т  
ди-(4-оксик  
карбозтокс  
0,1 г.

Особе  
биновому в  
Приме  
2-й—0,15 г  
0,2 г в ден  
Фепром  
фенил-β-п

1 См.



1—1,5 мг на 100 ЕД гепарина. Уже через 30 мин после введения Г. при необходимости можно вводить протамин в дозе 0,5 мг на 100 ЕД Г.

### АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Все непрямые антикоагулянты являются производными кумарина (дикумарин, неодикумарин, аценокумарол или синкумар, фепромарон) или индандиона (омефин, фениндион или фенилин).

**Ф-динамика (общая).** Тормозят свертывание крови, вмешиваясь в печеночный синтез витамина К. Действие проявляется только *in vivo* после 12—24 ч латентного периода. Непрямые антикоагулянты угнетают концентрацию в плазме факторов VII, IX и X *in vitro*. На этом основан тест по определению протромбинового времени. Кумариновые антикоагулянты влияют на транспорт витамина К. Прием с пищей различного количества витамина К и жира, а также противомикробных и других лекарств оказывает воздействие на эффективность антикоагулянтов непрямого действия. Новорожденные очень чувствительны к этим препаратам. Кортикостероидные препараты потенцируют действие прямых антикоагулянтов (опасность кровотечений). Непрямые антикоагулянты взаимодействуют с рядом лекарственных средств<sup>1</sup>. Наибольшим кумулятивным эффектом обладают дикумарин, фепромарон и синкумар. Максимум их действия проявляется через 24—48 и даже 72 ч. Восстановление исходного содержания протромбина и проконвертина (фактор VII) происходит через 2—10 дней после отмены дикумарина и через 2—4 дня после отмены синкумара и фепромарона. Наиболее выраженным антикоагулирующим действием обладает дикумарин, поэтому в последние годы его применяют реже.

**Ф-кинетика (общая).** Абсорбция дикумарина из желудочно-кишечного тракта непостоянная и небольшая, причем отмечают значительные индивидуальные различия. Дикумарин почти целиком, но непрочно связан с альбумином плазмы. Отсюда его медленный метаболизм и почечная экскреция. Период полувыведения дикумарина 48 ч (от 15 до 55 ч) и зависит от дозы (10 ч при низкой и 30 ч при высокой дозе). Дикумарин определяется в эритроцитах и не обнаруживается в цереброспинальной жидкости, аккумулируется в легких, печени, селезенке, в почках.

**Неодикумарин (Neodicumarinum).** Патентованные названия: пелентан, тромексан и др. Химическое название: этиловый эфир ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты, или 3,3'-карбоэтоксиметилен-бис-(4-оксикумарин). Таблетки по 0,05—0,1 г.

**Особенности Ф-динамики.** Пик эффекта (по протромбиновому времени) через 16—18 ч.

**Применение.** В 1-й день 0,2—0,3 г 3 раза в день, на 2-й—0,15 г 3 раза в день, а затем поддерживающие дозы—0,1—0,2 г в день (в зависимости от протромбинового времени).

**Фепромарон (Phepromaronum).** Химическое название: 3-α-фенил-β-пропионилэтил-4-оксикумарин. Таблетки по 0,01 г.

<sup>1</sup> См. с. 309.



**Особенности Ф-динамики.** Антикоагулянт длительного действия, кумулятивный эффект которого меньше, чем у дикумарина. Препарат более активен, чем неодикумарин.

**Применение.** В первые дни 30—50 мг/сут. Поддерживающая доза 5—10 мг 1 раз в день или через день.

**Аценокумарол (Acenocumarol).** Патентованные названия: синкумар (Syncumar), Sinthrom. Химическое название: 3-[ $\alpha$ -(4-нитрофенил)- $\beta$ -ацетил-этил]-4-оксикумарин. Таблетки по 0,004 г (4 мг).

**Особенности ф-динамики.** Начало эффекта, как и у дикумарина. Пик действия через 36—48 ч. Продолжительность действия 1 $\frac{1}{2}$ —2 дня.

**Применение.** В 1-й день 12—16—28 мг, на 2-й—8—16 мг; поддерживающая доза 1—2—10 мг.

**Фениндион (Phenindione).** Патентованные названия: фенилин (Phenylum), Danilone, Nedulin и др. Химическое название: 2-фенилиндандион-1,3. Таблетки по 0,03 г.

**Особенности ф-динамики.** Пик действия через 24—48 ч. Продолжительность действия 1—4 дня. Кумулятивный эффект сильнее, чем у неодикумарина.

**Применение.** В 1-й день 0,12—0,21 г, на 2-й день—0,09—0,15 г. Поддерживающая доза 0,03—0,06—0,09 г/сут.

**Омефин (Omerphinum).** Таблетки по 0,05 г.

**Особенности ф-динамики.** Эффект более продолжительный, чем у неодикумарина и фенилина.

**Применение.** В 1-й день 0,1—0,2 г (по 0,05 г 2—4 раза в день), на 2-й—0,1 г. Поддерживающая доза 0,05—0,1 г/сут.

**Показания к назначению не прямых антикоагулянтов.** Профилактика и лечение тромбоэмболических заболеваний и осложнений, в частности, поддерживающая терапия в случаях назначения гепарина при инфаркте миокарда, ревматические заболевания сердца, цереброваскулярные тромбозы, тромбозы вен, эмболия ветвей легочных сосудов.

**Применение антикоагулянтов непрямого действия** требует строго лабораторного контроля за состоянием свертываемости крови. Обычно не прямые антикоагулянты назначают по индивидуальным схемам с учетом особенностей организма, течения патологического процесса, а также реакции на тот или иной препарат. Строго регламентировать дозы и длительность их применения невозможно. Однако в случае назначения доза препарата должна вызывать удлинение тромбопластинового времени по Квику в 2—2,5 раза по сравнению с нормой. Значение не прямых антикоагулянтов для профилактики повторных инфарктов миокарда сомнительно. Отмена не прямых антикоагулянтов должна быть постепенной из-за опасности развития тромбоэмболических осложнений.

**Противопоказания см. Гепарин.**



## ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В нормальной крови имеется активная противосвертывающая, тромболитическая система: плазминоген крови (профибринолизин), который при активации высвобождает плазмин — активную фибринолитическую (тромболитическую) субстанцию. Однако плазмин не растворяет организованные старые тромбы и действует медленно. Основная цель тромболитической терапии — восстановление кровотока по тромбированному руслу. При остром инфаркте миокарда с помощью тромболитических средств пытаются разрушить не только тромб в крупном магистральном стволе, но и многочисленные микротромбы в мелких сосудах в параинфарктной зоне. В клинике применяются активаторы фибринолитической активности. Их следует вводить в/в, в средних или больших дозах либо локально, например интракоронарно, не позже чем через 6 ч (оптимально через 2—4 ч) от начала тромбоза или эмболии. Интракоронарное введение тромболитических средств предложено и впервые было выполнено Е. И. Чазовым и М. Я. Рудой. Его можно осуществлять только в специализированном стационаре под контролем селективной коронарной ангиографии. Важно, чтобы тромболитическая терапия начиналась как можно быстрее, так как через 12—18 ч после тромбоза нет оснований рассчитывать на эффект. Введение препаратов в/в необходимо начинать еще на догоспитальном этапе. Для профилактики ретромбозов рекомендуется: а) проведение как локальной (местной), так и системной тромболитической терапии; б) назначение антитромбоцитарных препаратов и антагонистов кальция; в) проведение при соответствующих показаниях транслюминальной ангиопластики или шунтирование коронарных артерий. При ранней ангиографии в 10—20% случаев возможно восстановление проходимости коронарных артерий вследствие тромболитического эффекта самих рентгеноконтрастных средств, либо исчезновения спазма коронарных артерий, имитирующих тромбоз.

Повышения тромболитической активности можно добиться введением: 1) активаторов фибринолитической активности (стрептокиназа, урокиназа), действие которых обусловлено переводом плазминогена крови в активный плазмин; 2) активированного *in vitro* плазмينا (фибринолизин); 3) активатора тканевого плазминогена\*; 4) комплекса ацетилированного плазминогена и стрептокиназы\*.

Урокиназа (Urokinase) — субстанция, обнаруженная в человеческой моче. Препарат получают из клеток почки человеческого плода. Ее концентрируют, очищают. В сочетании с гепарином она значительно ускоряет растворение тромбов и эмболов.

Применение. Вводят в/в нагрузочную дозу 4400 ЕД/кг в течение 10 мин; далее поддерживающая доза 4400 ЕД/кг на каждый час инфузии в течение 12—72 ч. Введение гепарина прекращают до назначения урокиназы и вновь начинают вводить не ранее чем через 1 ч после прекращения ее инфузии во избежание геморрагических осложнений.

Показания, противопоказания см. стрептокиназу.

Стрептокиназа (Streptokinase) (Ск.). Патентованные названия: стрептаза (Streptase) авелизин (Awelysin), кабикиназа (Kabikinase),



целиаза (Celyasa) и др. Является продуктом  $\beta$ -гемолитического стрептококка.

Ф-динамика. Активатор пламиногена. Повышает фибринолиз и тромболизис в результате комплексообразования трех видов: Ск.-пламиноген, Ск.-плазмин, Ск.-пламиногенпотенциатор (белковое соединение, ускоряющее активацию Ск.). Последний комплекс наиболее активный. Соотношение комплексов в крови зависит от дозы Ск. Свободная Ск. либо комплекс Ск.-пламиноген, во-первых, проникает внутрь тромба, где активирует адсорбированный на фибрине пламиноген. Образующийся плазмин оказывает тромболитическое действие внутри тромба. Во-вторых, Ск. активирует пламиноген в циркулирующей крови. Это приводит к подъему уровня плазмينا и в условиях нейтрализации антиплазминов позволяет воздействовать на фибрин с поверхности тромба («экзогенный тромболитизис»). Два пути тромболизиса дополняют друг друга. Однако высвобождение плазмина в циркулирующей крови под влиянием Ск. индуцирует протесолитическую активность в отношении не только фибрина тромба, но и фибриногена [Чазов Е. И., 1966]. Это может привести к быстрому уменьшению концентрации фибриногена на 40% и больше от исходного уровня (вплоть до афибриногенемии), т. е. к фибриногенолитическому эффекту, который прекращается через 36 ч после конца инфузии Ск. Фибриногенолитический эффект Ск. вызывает снижение вязкости крови и им объясняют положительный клинический эффект Ск. еще до начала разрушения тромба. Длительное введение либо введение больших доз Ск. приводит к лизису гемостатических пробок и развитию кровоточивости, появлению в крови продуктов деградации фибриногена. В/в введение Ск. может вызвать после первой фазы активного фибринолиза и геморрагического синдрома на следующей фазе — усиление коагуляции. Это обосновывает назначение гепарина вместе со Ск. в этот период. Эффективность препарата доказана при лечении легочной эмболии.

Применение. 1) введение в/в средними или большими дозами: а) средние дозы Ск. Перед введением препарата определяют резистентность крови к стрептокиназе (содержание антистрептокиназы) и на ее основании рассчитывают первоначальную дозу, которая должна нейтрализовать антистрептокиназу. Первоначально в среднем вводят около 100 000 ЕД препарата. Если тест не ставили, то вводят следующим образом: в/в капельно 200 000 — 250 000 ЕД препарата в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 15—20—30 мин. При отсутствии побочного действия препарата далее вводят в/в капельно со скоростью приблизительно 100 000 ЕД/ч в течение 7 1/2 ч (всего 750 000 ЕД в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия). При хорошей переносимости продолжают введение Ск. в той же дозе в течение 24 ч от начала лечения. После окончания введения Ск. начинают терапию гепарином в обычных дозах. По другому методу одновременно вводят Ск. и гепарин. Для этого 750 000 ЕД Ск. растворяют в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. В капельницу добавляют 10 000 ЕД гепарина. Смесь вводят в/в капельно в течение 6 ч. В начале введения в трубку капельницы добавляют 5000 ЕД гепарина. При хорошей переносимости на 2-е сутки повторяют введение Ск. на фоне



обычной терапии гепарином; б) большие дозы С.к. можно вводить в/в быстро: сначала 500 000 ЕД в течение 30 мин и даже 1 500 000 ЕД в течение 60 мин. Если в/в инфузия проведена таким способом в период до 3 ч после инфаркта миокарда, удается получить лизис тромба почти в 100% случаев [Schröder, 1984].

2. Внутрикоронарное (в/к) введение проводят при зондировании коронарных артерий. Для предотвращения тромбирования катетера вводят гепарин. Если по данным селективной коронарной ангиографии (СКА) имеется окклюзия коронарной ветви, то предварительно в/к вводят 100—500 мкг нитроглицерина либо дают сублингвально 0,3—0,5 мг нитроглицерина в виде таблеток. В случаях, когда через 3 мин при повторной СКА сохраняется окклюзия (исключен ангиоспазм), в/к вводят С.к.: сначала в виде болюса 20 000 ЕД, далее продолжают инфузию со скоростью 4000 ЕД/мин. Через каждые 15 мин повторяют СКА. После восстановления проходимости коронарной артерии в/к инфузию продолжают еще 30—60 мин. В случаях, когда тромболизис проводят при неизмененных коронарных артериях (у молодых — в 48%, в среднем и пожилом возрасте — у 3% острого инфаркта миокарда), тогда в левую коронарную артерию, если в ней отмечен тромб, вводят С.к. по 5000 ЕД/мин в течение 30 мин, а затем и в правую — по 2500 ЕД/мин в течение 75 мин.

Более благоприятные результаты отмечаются при одновременном назначении С.к. и гепарина. Для контроля при лечении С.к. применяют тест тромбинового времени (измерение времени свертывания плазмы после добавления стандартного раствора тромбина), тромбоэластографию. Активирование системы фибринолиза бывает успешным тогда, когда тромбиновое время возрастает в 3—4 раза по сравнению с исходной величиной.

**Показания.** Инфаркт миокарда, тромбозы и эмболии периферических артерий, легочной артерии, сосудов мозга, сетчатки глаза.

**Противопоказания.** Геморрагические диатезы, кровотечения, инсульт неясного происхождения и геморрагический инсульт, первые 4—12 дней после операционного вмешательства, первые 10—14 дней после аортографии; первые 3—8 дней после ангиографии; стойкая гипертензия (200/100 мм рт. ст. и выше), мерцание предсердий при митральном стенозе, септический эндокардит, тяжелый сахарный диабет, первая половина беременности. Относительные противопоказания: предшествующее лечение гепарином и антикоагулянтами непрямого действия, ранее проводившееся лечение С.к. в течение предшествующих 6 мес, возраст старше 70 лет, кавернозный туберкулез легких, заболевания желудочно-кишечного тракта с опасностью геморрагий, тяжелые паренхиматозные поражения печени, тяжелая почечная недостаточность, титр антистрептокиназы в крови выше 300 ЕД/мл (опасность возникновения анафилактического шока).

**Стрептодеказа (Streptodekasa) (Сд.)** представляет собой иммобилизованный тромболитический фермент стрептокиназы на биосовместимом и биodeградируемом водорастворимом декстране (Е. И. Чазов, В. П. Торчилин и др.). Во флаконах по 1 либо 1,5 млн. ФЕ (фибринолитических единиц).



**Ф-динамика.** Одноразовое введение Сд. в течение нескольких минут в объеме терапевтической дозы вызывает значительное и пролонгированное повышение фибринолитической активности в крови в течение 3—14 сут без заметной депрессии коагуляции. Введение Сд. по сравнению с стрептокиназой дает меньшую ингибиторную и антиплазминную реакцию гемостаза, не приводит к фибриногенолитическому эффекту, не вызывает деградации других факторов свертывания. Поэтому Сд. можно сочетать с гепарином и в период активного фибринолиза и тромболизиса. После разового в/в введения Сд. изменения гемостаза в первые сутки обусловлены самой молекулой стрептокиназы, иммобилизованной на декстране: часть не связанных с полисахаридной матрицей терминант стрептокиназы являются специфическими активаторами эндогенного фибринолиза. Иммобилизованный фермент, т. е. стрептокиназа, также действует, но ее присутствие — не более 1% от введенной дозы. В период между 1—4-ми сутками Сд. функционирует в виде тройного комплекса: эквимольное количество активных «стрептокиназных» терминант на поверхности молекулы «носитель-фермент» комплексируется с плазминогеном либо плазмином, при этом катализируется превращение плазминогена в плазмин. В этот период, по-видимому, плазмин удерживается в пределах комплекса, а не циркулирует в свободном состоянии в крови. В результате отсутствует фибриногенолитический эффект Сд. и незначительно кратковременно повышается титр продуктов деградации комплекса фибриноген-фибрин. В непосредственной близости от тромба комплекс стрептокиназа-декстран-плазмин (возможно еще и белковый потенциатор) диссоциируется, так как плазмин имеет повышенную тропность к фибрину. Вследствие этого происходит пролонгированный экзотромболизис (с наружной поверхности тромба). При этом молекула декстрана либо связывает антиплазины, либо изменяет конформацию белковой молекулы стрептокиназы, делая ее менее узнаваемой для аутоиммунной реакции. Начинаясь постепенная биodeградация декстрана приводит к высвобождению нативного фермента (стрептокиназы) и включению ее в тромболизис по обычному механизму действия этого фермента. Далее в период между 4—6-ми сутками (возможны индивидуальные отклонения) максимально выражен процесс биodeградации молекулы Сд., которая как бы рассыпается на фрагменты по 30—50 тыс. ФЕ (вместо исходных 100 тыс. ФЕ). При условии «исчерпания» ингибиторных возможностей системы гемостаза такие фрагменты проникают внутрь тромба и продолжают в нем процесс тромболизиса. В этих условиях полезно совместное действие гепарина, который в комплексе с антитромбином III приводит дополнительно к неферментативному фибринолизису (В. П. Торчилин, Б. А. Кудряшов и др.).

**Применение** [по Мазаеву А. В., 1984]. Предварительно 1—1,5 мин ФЕ препарата (1 флакон) разводят в 10 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. При артериальных и венозных тромбозах сначала проводят биопробу — в/в вводят в виде болюса 300 000 ФЕ (2—3 мл раствора). В случае отсутствия побочных реакций через 1 ч после биопробы вводят еще 2,7 млн. ФЕ, разведенных в 20—40 мл изотонического раствора натрия



хлорида. Общая лечебная доза при остром инфаркте миокарда, венозном периферическом тромбозе — 3 млн. ФЕ, а при массивной легочной тромбоэмболии — около 6 млн. ФЕ. Гепарин вводят через 6—24 ч (после инфузии дозы Сд.) по 30—60 тыс. ЕД в сутки в течение 5—14 сут. Можно вводить Сд. на фоне преобладающей гепаринотерапии. Введение Сд. и гепарина можно сочетать с назначением антиагрегационных средств, никотиновой кислоты, сосудорасширяющих препаратов.

При гемофтальме и тромбозе вен сетчатки Сд. вводят в дозе 30—45 тыс. ФЕ (0,2—0,3 мл раствора) местно: ретробульбарно, субконъюнктивально, реже интравитреально. Введение Сд. можно повторять до 6 раз с интервалом 3—7 сут (но обычно 2—3 раза).

Показания. Острый инфаркт миокарда (первые 2—6 ч от начала заболевания); тромбоэмболия легочной артерии, в том числе массивная; венозный тромбоз; гемофтальм.

Противопоказания см. *Стрептокиназа*.

**Фибринолизин** (Fibrinolysin) (Фл.), или плазмин, является ферментом, образующимся при активации содержащегося в крови пламиногена (профибринолизина). Получают Фл. из профибринолизина плазмы человека путем его ферментативной активации трипсином. Флаконы содержат 10 000; 20 000; 30 000; 40 000 ЕД Фл.

Применение. Содержащийся во флаконе порошок Фл. растворяют в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 100—160 ЕД в 1 мл. Раствор готовят непосредственно перед употреблением во избежание потери активности во время хранения при комнатной температуре. К раствору Фл. добавляют гепарин из расчета 10 000 ЕД на 20 000 ЕД Фл. Препарат вводят в/в капельно в дозе 80 000—100 000 ЕД Фл. с начальной скоростью 10—12 капель в 1 мин. При хорошей переносимости скорость введения увеличивают до 15 капель в 1 мин. По окончании инфузии Фл. с гепарином продолжают введение гепарина по 40 000—60 000 ЕД в сутки в/м или лучше в/в в течение 2—3 сут. Далее дозу гепарина постепенно уменьшают и одновременно назначают антикоагулянты непрямого действия.

Противопоказания. Геморрагический диатез, кровотечения, открытые раны, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нефрит, фибринопения, туберкулез легких в острой форме, лучевая болезнь. Относительные противопоказания: АД >200/100—120 мм рт. ст., церебральные нарушения.

При развитии геморрагии прекращают введение указанных выше препаратов. Для угнетения фибринолиза в/в капельно вводят 100 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты. Вливание можно повторить через 4 ч. Аминокaproновую кислоту можно назначать и внутрь из расчета 0,1 г/кг через 4 ч; при приеме внутрь препарат менее эффективен. При внутрикороонарном введении тромболитических средств возможно наряду с геморрагическим осложнением (гематомы в месте инъекций, ретроперитонеальные, желудочно-кишечные кровотечения) развитие также атриовентрикулярной блокады, экстрасистол, тахикардий либо брадикардий.



Тромболитическая терапия должна быть своевременной. Доказано, что тромбы, существующие в организме более 1 сут, хуже подвергаются лизису, чем свежие. Лечение тромболитическими препаратами следует начинать как можно раньше — в течение 2—6 ч после тромбоза. Своевременная адекватная тромболитическая терапия может привести к снижению госпитальной летальности больных с острым инфарктом миокарда до 2,5—4,5%, а успешная реканализация возможна почти в 79% случаев. Эффект лечения зависит в первую очередь от срока начала лечения, а также от дозы, свойств вводимого препарата и способа введения: чем ближе к тромбу вводится препарат, тем выше концентрация препарата в области тромба, что увеличивает эффективность.

### АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Применяются с целью профилактики тромбозов. Изменяют функциональное состояние тромбоцитов, препятствуют их склеиванию и образованию тромбоцитарных тромбов. К ним относятся ацетилсалициловая кислота, сульфинпиразон, дипиридамол, декстран 40, тиклопидин\*, дазоксiben\*, ОКУ-046\*, ЗК-36374\*, возможно, трентал, клофибрат, пропранолол и др.

Ацетилсалициловая кислота (*Acidum acetylsalicylicum*) (Ак.). Патентованные названия: аспирин (*Aspirin*) и др. Химическое название: салициловый эфир уксусной кислоты. Таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Ф-динамика. Является одним из сильных ингибиторов простагландинов, что может играть роль в антитромбоцитарном эффекте Ак., а именно в торможении агрегации и адгезии тромбоцитов. В частности, Ак. ингибирует циклооксигеназу и тем самым предотвращает образование эндопероксидаз простагландина  $G_2$  и  $H_2$ , а также тромбоксана  $A_2$ . В то же время Ак. не блокирует адгезию тромбоцитов к коллагену и не влияет на выживаемость тромбоцитов. Малые дозы Ак.—50—100 мг в день — имеют преимущество перед большими дозами (1,5 г/сут): уменьшают продукцию тромбоцитами тромбоксана  $A_2$ , не снижают образование простагландина  $I_2$ , что имеет протективное значение для сосудистой стенки. Напротив, большие дозы увеличивают продукцию тромбоксана  $A_2$ , тормозят образование простагландина  $I_2$ , блокируют эндотелиальную циклогеназу, способствуют повышению КД. Препарат в дозе 300 мг 3 раза в день не влияет на функцию почек, но подавляет экскрецию с мочой простагландина  $E_2$ , при этом активность калликрейна в моче не изменяется, повышает уровень уратов в сыворотке крови. В дозе 5 г в день вызывает резкое ослабление гипотензивного (но не хронотропного) эффекта  $\beta$ -адреноблокатора пиндолола и даже парадоксальный гипертензивный эффект этого препарата. Ак. обладает и антикоагулянтной активностью.

Применение. Внутрь 50—100 мг в день. Однако предпочтение отдается специальным препаратам Ак., например микро-стину\*. Комбинация Ак. с 60 мг пропранолола в сутки потенцирует и пролонгирует антиагрегационный эффект.

Показания. Профилактика тромбоза.



**Противопоказания.** Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, анемии.

**Сульфинипразон (Sulfinpyrazonum) (Сф.).** Патентованные названия: антуран (Anturanum) и др. Химическое название: 1,2-дифенил-4[(2-фенилсульфинил)-этил]-пипразолидиндион-3,5. Таблетки по 0,1 г.

**Ф-динамика.** Слабее, чем ацетилсалициловая кислота, ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов; не ингибирует адгезию тромбоцитов к коллагену. Удлиняет выживаемость тромбоцитов, тормозит агрегацию тромбоцитов в ответ на коллаген и комплексы антиген—антитело, но не на тромбин. Уменьшает способность тромбоцитов к адгезии с эндотелиальными структурами. Сф. является конкурентным антагонистом арахидоновой кислоты, вызывающей агрегацию тромбоцитов. Максимальный антиагрегационный эффект достигается через 6 мес приема Сф. и далее сохраняется на том же уровне. В больших дозах Сф. действует на клеточные мембраны как  $\alpha$ -адреноблокатор. Сульфидный метаболит обладает антитромбоцитарным эффектом. Сф. снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови на 60%.

**Ф-кинетика.** Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) равен  $299 \pm 107$  мин. Основные метаболиты Сф.: сульфидный, п-гидрокси и др. Фармакологически наиболее активный сульфидный метаболит имеет  $t_{1/2}$  равный  $655 \pm 192$  мин. Сф. повышает метаболизм в печени ряда других лекарств.

**Применение.** Внутрь по 0,1—0,2 г 4 раза в сутки.

**Показания.** Профилактика тромбозов, антиподагрическое средство.

**Противопоказания см. Ацетилсалициловая кислота.**

**Дипиридамол (Dipyridamol).** **Ф-динамика.** Увеличивает уровень цАМФ в тромбоцитах, тормозит адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену, удлиняет исходно укороченную выживаемость тромбоцитов, т. е. снижает адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

**Применение.** Внутрь 400 мг в день.

**Декстран 40 (Dextran 40).** Плазмозаменитель. Тормозит свертывание крови, уменьшает ее вязкость, тормозит агрегацию тромбоцитов, может сочетаться с приемом антикоагулянтов. В последние годы отдают предпочтение декстрану 70.

В нашей стране используют реополиглюкин—препарат низкомолекулярного декстрана.

**Применение.** В/в капельно 400—1000 мл (до 1500 мл) в течение 30—60 мин.

**Противопоказания.** Тромбоцитопения, заболевания почек с анурией, гипervолемические состояния.

**Клофибрат (Clofibrate).** **Применение.** По 1,5—2 г/сут.

**Пентоксифиллин (Pentoxifyllinum) (Пф.).** Патентованные названия: трентал и др. Химическое название: 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин, или 1-(5-оксогексил)-теобромин. Драже по 0,1 г и ампулы 2% раствора по 5 мл (0,1 г).

**Ф-динамика.** Тормозит агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. Кроме того, оказывает сосудорасширяющее действие, ингибирует фосфодиэстеразу, вызывает накопление в тканях цАМФ.



**Применение.** 1. Внутрь по 0,2 г (2 драже) 3 раза в день после еды; через 1—2 нед дозу уменьшают до 0,1 3 раза в день. 2. В/в 0,1 г (5 мл) разводят в 250—500 мл изотонического раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы; вводят в течение 1,5—3 ч. 3. Внутриартериально вводят сначала 0,1 г в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Далее вводят по 0,2—0,3 г (в 30—50 мл того же растворителя). Скорость введения 0,1 г (5 мл 2% раствора) в течение 10 мин.

**Показания.** Профилактика тромбоза при нарушениях периферического кровообращения (эндоартериите, болезни Рейно и др.): церебрального кровообращения.

**Противопоказания.** Острый инфаркт миокарда, острые геморрагии, тяжелый атеросклероз коронарных и церебральных артерий; первые месяцы беременности.

ВЗАИМНОЕ  
ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ  
НИИ, ЛАБОРАТОРИЙ  
СТАЦИОНАРНОЙ  
30) препарат  
также при  
лекарствен  
тяжелую  
заболевани  
онаре. Не  
ляют при  
антибиоти  
Если  
взаимодей  
приеме 5  
препарате  
Разли  
фармакоко  
ства взаи  
Фармако  
нению аб  
местах (с  
мации, э  
фармако  
кокинет  
препара  
Абс  
кишечни  
усилени  
ском от  
и кумар  
комплекс  
ми взаи  
сти орга  
наступит  
кишечни  
кишечной  
сосудист  
Могут  
связыва  
бия (в  
жидкост  
CaCO<sub>3</sub>



## Глава XI

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для клинической практики, особенно при длительном лечении, характерно назначение нескольких лекарств. Больной в стационарах нередко получает одновременно 4—11 (иногда до 30) препаратов. В амбулаторных условиях больные нередко также применяют 3 и более лекарств одновременно. Количество лекарственных средств, как правило, находится в связи с тяжестью состояния, количеством основных и сопутствующих заболеваний, продолжительностью пребывания больного в стационаре. Нередко больные (иногда с помощью врачей) злоупотребляют приемом снотворных, седативных, психотропных средств и антибиотиков.

Если больной принимает несколько лекарств, возможность взаимодействия между ними возрастает, например с 4% при приеме 5 и менее препаратов до 45% — при приеме 20 и более препаратов.

Различают два типа механизмов взаимодействия лекарств — фармакокинетический и фармакодинамический. Многие лекарства взаимодействуют по обоим типам одновременно.

Фармакокинетическое взаимодействие (ФКВ) приводит к изменению абсорбции, распределения, связывания в неактивных местах (с белком), продвижения к месту действия, биотрансформации, экскреции. ФКВ чаще бывает неожиданным в отличие от фармакодинамического взаимодействия, особенно когда фармакокинетика препаратов недостаточно изучена. При ФКВ один препарат изменяет активность и метаболизм другого.

**Абсорбция.** Взаимодействие лекарств в желудочно-кишечном тракте приводит чаще всего к уменьшению и редко к усилению абсорбции лекарств. Это особенно важно в практическом отношении для таких препаратов, как дигоксин, гуанетидин и кумариновые антикоагулянты. На изменение абсорбции влияет комплекс факторов, в том числе доза, интервалы между приемами взаимодействующих лекарств, а также состояние и особенности организма больного. При взаимодействии лекарств могут наступить важные для абсорбции изменения: pH желудка или кишечника (при приеме антацидов); подвижности желудочно-кишечного тракта (стимулянты и депрессанты подвижности); кровоснабжения желудочно-кишечного тракта (сердечно-сосудистые средства), функции слизистой (неомицин, колхицин). Могут также происходить образование хелатов (тетрациклин), связывание с анионообменными смолами (холестирамин), адсорбция (каолин, антациды), растворение в плохо абсорбируемых жидкостях (минеральное масло) и преципитация ( $\text{FeSO}_4$  и  $\text{CaCO}_3$ ).



Изменение абсорбции может иметь место при одновременном назначении нескольких лекарственных средств не только внутрь, но и внутримышечно, а также подкожно.

Распределение лекарств в организме зависит от сердечного выброса и от распределения кровотока. В этом направлении действуют сердечные гликозиды, гипотензивные, прессорные средства, вазодилататоры, антагонисты кальция, антиаритмические средства, диуретики.

Связывание в неактивных местах, а именно с альбумином сыворотки. Большинство лекарств на 50% и более находится в системе кровообращения в связанном состоянии, образуя резервуар неактивного лекарства. Однако они могут быть вытеснены из этой связи другими препаратами, что зависит от концентрации и сродства препаратов к альбумину. В результате увеличивается концентрация свободного фармакологически активного лекарства. Типичным примером является повышение антикоагулянтных свойств кумариновых производных под влиянием сульфаниламидных средств длительного действия, клофибрата и др. (см. табл. 19).

Продвижение к месту действия. Лекарства, которые действуют на поверхности клеток, достигают их путем диффузии во внеклеточной жидкости. Ряд лекарств проникает через клеточные мембраны, чтобы достичь внутриклеточных рецепторов. Их диффузия в различные компартменты тела зависит от растворимости препаратов в липидах, а так как они слабокислые или основные — то и от их состояния ионизации в этих компартментах. Лекарства, изменяющие внутри-или внеклеточную pH, могут изменять соотношение внутри- и внеклеточной концентрации других лекарств. Фармакологический эффект будет изменяться в зависимости от локализации рецептора лекарства. Некоторые лекарства переносятся во внутриклеточное пространство благодаря активности транспортной системы, на которую могут влиять (тормозить или активировать) другие препараты.

Биотрансформация. При биотрансформации фармакологическая активность препаратов обычно уменьшается либо полностью прекращается. Однако иногда образуются более активные либо более токсичные метаболиты, чем исходный препарат. Биотрансформация лекарства осуществляется с помощью микросомальных энзимов печени, на которые влияют генетические, патологические факторы, внешние условия, а также различные лекарства и химические средства, принятые предварительно или одновременно.

Лекарства могут индуцировать, повышать активность ферментов печени, например кумариновые антикоагулянты, фенитоин. Если лекарство принимают вместе с «индуктором» энзимов, то активность лекарства внезапно возрастает. Другие лекарства уменьшают активность энзимов печени, снижая скорость биотрансформации (см. табл. 19).

Общая экскреция. В основном лекарства экскретируются через почки и печень. Например, верапамил на 35% уменьшает почечную и внепочечную элиминацию дигоксина. В результате средний период полувыведения дигоксина ( $t_{1/2}$ ) увеличивается с 38,6 до 50,5 ч.



**Почечная экскреция.** Клубочковая фильтрация лекарств увеличивается, когда они частично освобождаются другими препаратами от связи с альбумином. Некоторые лекарства активно секретируются или реабсорбируются транспортной системой канальцев. Возможен конкурентный антагонизм за ту же самую транспортную систему между двумя лекарствами. После фильтрации и активной экскреции растворимых в липидах лекарств они частично пассивно реабсорбируются в почечных канальцах в зависимости от их концентрации там. Увеличение объема мочи под влиянием осмотических или натрийуретических диуретиков может привести к повышению экскреции таких лекарств с мочой. Изменения pH канальцевой жидкости вызывают увеличение ионизации и полярности лекарств, что также приводит к возрастанию их экскреции. Общая экскреция щелочных лекарств (хинидин, алколонды) увеличивается при повышении кислотности мочи и уменьшается при ощелачивании мочи. Обратная связь наблюдается для кислых лекарств при применении щелочных лекарств.

Фармакодинамическое взаимодействие приводит к следующим изменениям: 1) соревнованию за рецепторы; 2) влиянию на субстанцию, являющуюся медиатором в осуществлении действия лекарств; 3) повышению либо снижению чувствительности ткани к лекарству; 4) появлению дополнительной или сниженной активности лекарств.

Такого рода взаимодействие лекарств можно предсказать, и оно часто возникает вследствие пренебрежения или незнания врачом нежелательных сочетаний лекарств.

**Соревнование за рецепторы.** Такое взаимодействие возможно, если оба препарата действуют через одни и те же рецепторы как агонисты или антагонисты.

**Влияние на субстанцию, являющуюся медиатором в действии лекарства.** Например, гуанетидин истощает запасы норэпинефрина (ноардреналина) в симпатических нервах. При сочетании его с симпатомиметическими аминами их эффект снижается, так как они действуют путем высвобождения эндогенного норэпинефрина (норадреналина).

**Изменения чувствительности ткани к лекарству.** При назначении калийуретических диуретиков увеличивается чувствительность миокарда к дигиталису (повышается его токсичность) вследствие потери миокардом калия.

**Дополнительная или сниженная активность лекарств.** Прямо или косвенно действующие симпатомиметические амины, ганглиоблокаторы, сердечные гликозиды, антиаритмические средства и др. взаимодействуют в их влиянии на сердце. Многие лекарства взаимодействуют, оказывая влияние на сердечный выброс, артериальное давление или диурез. Такое взаимодействие может привести в одних случаях к суммации или потенцированию действия, в других — к уменьшению (торможению) эффекта. Суммация или потенцирование эффекта может оказаться нежелательным и неожиданным для врача из-за развития побочных явлений.

Клинические последствия взаимодействия лекарств могут быть благоприятными в результате повышения терапевтического эффекта или уменьшения нежелательных явлений и неблагоприят-



ными из-за уменьшения терапевтического эффекта либо токсического действия.

Примером благоприятного взаимодействия могут служить применение комбинации гипотензивных средств с диуретиками;  $\beta$ -адреноблокаторов с периферическими вазодилататорами, с антагонистом кальция нифедипином; комбинация мощных калийуретических и слабых калийсберегающих диуретиков.

Неблагоприятные взаимодействия составляют 6—10% побочных реакций при использовании лекарственных средств. Примером могут быть: повышение токсичности сердечных гликозидов при назначении тиазидных диуретиков, верапамила, амиодарона; риск развития геморрагического синдрома при назначении клофибрата больным, получавшим кумариновые антикоагулянты, развитие гипогликемических состояний при сочетании антидиабетических оральных препаратов с  $\beta$ -адреноблокатором пропранололом. Только знание особенностей взаимодействия различных препаратов может быть средством профилактики таких неблагоприятных реакций.

Взаимодействие различных групп кардиальных средств между собой и другими препаратами представлено в табл. 19.



Таблица 19  
Взаимодействие кардиологических лекарственных средств

Таблица 19  
Взаимодействие кардиологических лекарственных средств

| Название группы, препарата      | Потенцирующее действие   |  | Антагонистическое действие  |   |
|---------------------------------|--|--|---|---|
|                                 | взаимодействующие препараты  | эффект   | взаимодействующие препараты   | эффект  |
| 1. Антиангинальные<br>Нитраты   | Гипотензивные, этиловый алкоголь<br>Гидралазин   | Гипотензивный, сосудорасширяющий (+)<br>Гипотензивный (+)  | Холиномиметики, α-адреномиметики (норадреналин, мезатон), гистамин, яды пчел, змей, избыточная инсоляция (5)  | Сосудорасширяющий (-)   |
|                                 | Сосудорасширяющие (другие), β-адреномиметики — изадрин, оксифедрин (5)   | Сосудорасширяющий (+)  | Активаторы α-адренорецепторов (катехоламины), ангиотензин, питуитрин, кортикостероиды, стимуляторы ЦНС и вегетативных ганглиев, блокаторы м-холинорецепторов (атропин и др.)<br>Теofilлин | Сосудорасширяющий, в частности коронарорасширяющий (-)                  |
| Другие сосудорасширяющие        | Диуретики, спиронолактон, ингибиторы МАО, анальгетики, снотворные, антигистаминные, этиловый алкоголь, нейролептики, ганглиоблокаторы, другие вазодилататоры | Сосудорасширяющий (+)  |   | Коронарорасширяющий эффект дипиридамола, гексобиндина и лидофлазина (-) |
| Антагонисты кальция (верапамил) | Хинидин<br>β-Адреноблокаторы   | Антиаритмический (особенно при мерцательной аритмии) (+)<br>Отрицательный инотропный, отрицательный хронотропный (+) |   |   |



Продолжение

| Название группы, препарата   | Потенцирующее действие                                     |  | Антагонистическое действие   |  |
|--|--|--|--|--|
|  | взаимодействующие препараты                                | эффект   | взаимодействующие препараты  | эффект   |
| Антигипоксантаы (пиридоксинилглиоксилат, глио-6)<br>Анаболические (ретаболил)<br>II. Антиаритмические<br>Хинидин (X) | Дигиталис (Д)  | Отрицательный хронотропный (+), токсичность Д (+) (6)<br>Антиангинальный (+)                       |  |  |
|  | Нитроглицерин, сосудорасширяющие, $\beta$ -адреноблокаторы |  |  |  |
|  | Оротат калия   | Антиангинальный (+)  |  |  |
|  | $\beta$ -Адреноблокаторы                                   | Отрицательный инотропный, замедление атриовентрикулярной проводимости, гипотензия, брадикардия (+) | Стимуляторы холинорецепторов (пилокарпин и др.), ингибиторы холинэстеразы (прозерин и др.), активаторы $\beta$ -адренорецепторов, адреномиметики<br>Верапамил, новокаинамид<br>Калийуретические препараты, хлорид аммония (6), аскорбиновая кислота (6)<br>Алкалоиды раувольфии<br>Аминогликозиды (канамицин, неомидин)<br>Бретилий тозилат, барбитураты (3) | Антиаритмический (-), опасность трепетания и фибрилляции желудочков<br><br>Антиаритмический (-)<br>Антиаритмический вследствие увеличения экскреции X (-)<br>Аритмогенный<br>Токсичность (+)<br><br>Антиаритмический (-) |
|  | Сердечные гликозиды  | Брадикардия, редко пароксизмальная тахикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости         |  |  |



сизмальная тахикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости

Алкалоиды раувольфии  
Аминогликозиды (канамидин, неомидин)  
Бретилий тозилат, баронтура  
ты (3)

Антиаритмический  
вследствие увеличения экскреции X (-)  
Аритмогенный  
Токсичность (+)  
Антиаритмический (+)

|   |   |                 |   |
|---|---|-----------------|---|
| Блокаторы м-холинорецепторов (атропин)                      | Ваголитический (+)  |                 |   |
| Релаксанты скелетной мускулатуры                            | Миорелаксация, остановка дыхания (+)  |                 |   |
| Фенотиазины   | Кардиодепрессивный (+)  |                 |   |
| Гипотензивные (резерпин, гуанетидин, клонидин)              | Гипотензивный, брадикардия (+)  |                 |   |
| Тиазидные диуретики, ацетазоламид, гидрокарбонат натрия (6) | Антиаритмический вследствие ощелачивания мочи и снижения экскреции X. (+)   |                 |   |
| Лидокаин и другие местные анестетики                        | Кардиодепрессивный, остановка синусового узла (+)   |                 |   |
| Ионы кальция  | Токсичность, уширение комплекса QRS (+)   |                 |   |
| Амиодарон   | Антиаритмический при суправентрикулярных тахикардиях (+), токсичность (угнетение внутриузловой проводимости, удлинение времени реполяризации) (+) |                 |   |
| Верапамил   | Антиаритмический при мерцательной аритмии, замедление атриовентрикулярной проводимости  | Нифедипин (нф.) | Транзиторное повышение концентрации X. после отмены Нф. |
| Калийсберегающие диуретики                                  | Антиаритмический (+)  |                 |   |
| Пергексиллин, прениламин                                    | Увеличение длительности фазы реполяризации, появление желудочковых аритмий  |                 |   |



Продолжение

| Название группы, препарата | Потенцирующее действие  |   | Антагонистическое действие   |   |
|----------------------------|---|---|--|---|
|                            | взаимодействующие препараты   | эффект  | взаимодействующие препараты  | эффект  |
| Новокаинамид (На)          | $\alpha$ -Адреноблокаторы   | Уменьшение сердечного выброса   | Препараты, вызывающие гипокалиемию<br>Аммония хлорид (6), аскорбиновая кислота (6) | Антиаритмический (-)<br><br>Антиаритмический вследствие увеличения экскреции Na при более кислой реакции мочи (-) |
| Этмозин<br>Лидокаин (Л)    | Местные анестетики (лидокаин и др.)<br>Гидрокарбонат натрия (6), ацетазоламид (6) и другие препараты, а также диета, ощелачивающие мочу<br>Релаксанты скелетной мускулатуры<br>Гипотензивные (препараты раувольфии) | Токсический неврологический (+)<br>Антиаритмический (+)<br><br>Миореклаксация, остановка дыхания (+)<br>Гипотензивный, отрицательный инотропный (+) | Канамицин, неомицин  | Токсичность (+)   |
|                            | $\beta$ -Адреноблокаторы  | Антиаритмический из-за снижения клиренса Л. вследствие уменьшения кровотока в печени (+)<br>Антиаритмический (+)                                    | Ингибиторы МАО<br>Изопротеренол (3)  | Антиаритмический (-)<br>Антиаритмический (понижение концентрации Л. в крови) (-)                                  |
| Дифенилгидантоин (ДГ)      | Дикумарин (3), левомецитин (3), ПАСК (3), антабус (3), изониазид (3), метилфенидат (3), салициламид (3), элениум (3), диазепам (3), нитразепам (3)  |   | Фенобарбитал (3)<br><br>Бутадион (2), препараты салициловой кислоты (2)            | Понижение концентрации ДГ в крови, гипокалиемия<br><br>Антиаритмический (-)                                       |



|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| Пропранолол и другие $\beta$ -адреноблокаторы | $\beta$ -Адреноблокаторы   | Отрицательный инотропный (+)<br>Брадикардия (+)  | Блокаторы холинорецепторов<br>Активаторы $\beta$ -адренорецепторов   | Отрицательный хронотропный (-)<br>$\beta$ -Блокирующий (-)                                 |
|   | Стимуляторы холинорецепторов, ингибиторы холинэстеразы, резерпин, клонидин<br>Лидокаин (3)     | Токсическое действие лидокаина на ЦНС<br>Отрицательный инотропный, гипотензивный, бронхоспазм (+)<br>Отрицательный инотропный, гипотензивный (+)<br>Гипогликемия (+)   | Ингибиторы МАО<br>Симпатомиметики, морфин<br>Препараты, вызывающие гипокалиемию<br>Трициклические антидепрессанты<br>Антикоагулянты, кортикостероиды | Гипертонический криз, остановка сердца<br>Токсичность (+)<br>Антиаритмический (-)          |
|   | Антагонисты кальция  |  |  | Бессонница, кошмарные сновидения<br>Антиаритмический (+)                                   |
|   | Барбитураты, антидиабетические оральные препараты<br>Диуретики                                 | Токсичность (кожная сыпь, атаксия, головокружения, галлюцинации, импотенция)<br>Гипотензивный (+)<br>Гипотензивный (+)<br>Гипотензивный (+)<br>$\beta$ -Блокирующий (+) (3а)<br>Гипотензивный (+)<br>Брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости, опасность полной атриовентрикулярной блокады, асистолии (+) | Ацетилсалициловая кислота в больших дозах (до 5 г в день)  | Гипотензивный эффект (-), даже возможен гипертензивный эффект пиндолола (3б)               |
|   | Нитраты<br>Миноксидил<br>Нифедипин<br>Теofilлин<br>Другие гипотензивные<br>Сердечные гликозиды |  |  |  |
|   | Гидралазин   | Повышение концентрации в плазме окспренолола (3)<br>Токсичность (диспепсические явления, головокружение, парестезии) (+)   | Вазодилататоры (гидралазин)  | Устранение некоторых побочных явлений гидралазина (тахикардия, стенокардия, головная боль) |



## Продолжение

| Название группы, препарата                | Потенцирующее действие   |  | Антагонистическое действие            |   |
|---|--|--|---------------------------------------|---|
|   | взаимодействующие препараты  | эффект   | взаимодействующие препараты           | эффект  |
| Амиодарон                                 | Антиаритмические (хинин, новокаиномид, дизопирамид)<br>Дигоксин<br>Варфарин, гепарин<br>$\beta$ -адреноблокаторы | Антиаритмический (+) (3)<br>Токсический (+) (3)<br><br>Токсический (+) (6)<br>Антикоагулянтный (+) (3,6)<br>Отрицательный хронотропный (+) (5)<br>Отрицательный дромотропный (+) (5)<br>Отрицательный хронотропный (+) (11)<br>Отрицательный дромотропный (11) |                                       |   |
|   | Антагонисты кальция<br><br>Анестетики  | Гипотензивный (+)<br>Брадикардия, резистентная к атропину (нельзя применять при операциях)   |                                       |   |
| III. Антиатеросклеротические<br>Клофибрат | Антикоагулянты (2)<br><br>Гипогликемические и другие сульфаниламиды (2), антитиреоидные (2), фе-                 | Гипохолестеринемический, антикоагулянтный (+)<br>Гипохолестеринемический (+)   | Холестирамин (1)<br><br>Витамины D, K | Эффект клофибрата (снижение абсорбции препарата) (-)<br>Гипохолестеринемический (-) |

нилбутазон, бутадион (2)  
Антибиотики (тетрациклиновые и др.) (2)

Токсичность (+)

Клофибрат (1)

Эффект клофибрата (снижение абсорбции препарата)



|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  | Антикоагулянты (2)<br>Гипогликемические и другие сульфаниламиды (2), антигипертензивные (2), ферменты (2)  | Гипохолестеринемический, антикоагулянтный (+)<br>Гипохолестеринемический (+)   | Холестирамин (1)<br>Витамины D, K  | Эффект клофибрата (снижение абсорбции препарата) (-)<br>Гипохолестеринемический (+)  |
| Холестирамин<br><br>IV. Гипотензивные<br>Метилдофа (допегит) | нилбутазон, бутадион (2)<br>Антибиотики (тетрациклиновые и др.) (2)  | Токсичность (+)  | Клофибрат (1)<br><br>Сердечные гликозиды (1)<br>Оральные антикоагулянты (1)<br>Соли кальция (1)<br><br>Витамины D, K   | Эффект клофибрата (снижение абсорбции препарата) (-)<br>Эффект сердечных гликозидов (-)<br>Эффект антикоагулянтов (-)<br>Снижение абсорбции кальция вплоть до деминерализации костей<br>Снижение абсорбции витаминов (гипопротромбинемия)<br>Гипотензивный (-) |
| IV. Гипотензивные<br>Метилдофа (допегит)                     | Алкоголь<br><br>Сердечные гликозиды (СГ) (6)<br><br>Норадrenalин<br><br>Ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты, производные rauwolfia, седативные, противоэпилептические, наркотические, анагетик, транквилизаторы | Гипотензивный (+)<br><br>Токсичность СГ (снижение экскреции СГ почками) (+)<br>Эффект норадrenalина (+)<br>Угнетение ЦНС (сонливость, депрессия) (+) | Оральные антикоагулянты (1), желчные кислоты (1)<br><br>Трициклические антидепрессанты (5), фенотиазиновые нейролептики (5), азафен, пирозидол, фенамин, пиперазин | Гипотензивный (-)  |
| Клонидин (клофелин, гемитон)                                 | Алкоголь<br><br>Сердечные гликозиды (СГ) (6)   | Гипотензивный (+)<br><br>Токсичность СГ (снижение экскреции СГ почками) (+)  | Оральные антикоагулянты (1), желчные кислоты (1)<br>Трициклические антидепрессанты (5), фенотиазиновые нейролептики (5), азафен, пи-                               | Гипотензивный (-)<br><br>Гипотензивный (-)   |



| Название группы, препарата | Потенцирующее действие   |  | Антагонистическое действие  |  |
|----------------------------|--|--|---|--|
|                            | взаимодействующие препараты  | эффект   | взаимодействующие препараты   | эффект   |
| Резерпин                   | Норадреналин<br>Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, производные раувольфии<br>Пропранолол, гуанетидин    | Эффект норадреналина (+)<br>Угнетение ЦНС (сонливость, депрессия) (+)<br><br>Отрицательный инотропный (развитие сердечной недостаточности)<br>Гипогликемия (+) с маскировкой ее симптомов<br>Угнетение ЦНС (+) | разидол, пиперазин, фенамин, инказан, имипрамин<br><br><br><br><br>Фенотиазиновые нейролептики (хлорпромазин) | <br><br><br>« «<br><br>Гипотензивный (-)   |
|                            | Инсулин  |  |   |  |
|                            | Транквилизаторы, седативные, гипнотические, противоэпилептические<br>Препараты наперстянки                           | Аритмогенный эффект наперстянки (+)<br>Норадреналина (+)   | Морфин  | Анальгезирующий эффект морфина (-)<br>Резкий подъем АД, иногда кома или психомоторное возбуждение<br>Их эффект (-) |
|                            | Норадреналин (5)   |  | Трициклические антидепрессанты (5)  |  |
|                            | Метилдофа  | Побочные явления (сонливость, депрессия) (+)<br>Гипотензивный эффект, брадикардия (+)  | Противоэпилептические препараты   |  |
|                            | Пропранолол  |  |   |  |
| Гуанетидин                 | Тиопентал, эфир, фторотан, миорелаксанты<br>Ингибиторы МАО<br>Норадреналин, адреналин, изопротеренол, метоксамин (4) | Чувствительность к этим препаратам (+)<br>Гипотензивный (+)<br>Эффект катехоламинов, аритмогенный (+)  | Амфетамин (4)<br>Антидепрессанты, трициклические (4)  | Гипотензивный (-)<br>Гипертонический криз при их назначении и ортостатическая гипо-                                |

Фенотиазиновые производные, эфедрин, метилфенилат (меридил, центедрин), алкоголь

Пропранолол

тония при отмене  
Гипотензивный (-)

Гипертонический криз (иногда)

Отрицательный инотропный (-)

Инсулин  
Диуретики

Гипогликемический (+)  
Гипотензивный (+)  
Гипотензивный (+)



Пропранолол  
Тиопентал, эфир, фторо-  
тан, миорелаксанты  
Ингибиторы МАО  
Норадреналин, адреналин,  
изопроterenол, метокса-  
мин (4)

Гипотензивный (+)  
Брадикардия (+) эффект,  
чувствительность к этим  
препаратам (+)  
Гипотензивный (+)  
Эффект катехоламинов,  
аритмогенный (+)

Противосинептические пре-  
параты  
Амфетамин (4)  
Антидепрессанты, трицикли-  
ческие (4)

Их эффект (-)  
Гипотензивный (-)  
Гипертензивный при  
их отмене

11  
\*

|   |   |   |  |  |
|---|---|---|--|--|
| Празозин                                      | Инсулин<br>Диуретики<br>Нифедипин   | Гипогликемический (+)<br>Гипотензивный (+)<br>Гипотензивный (+)<br>(резкий)<br>Инотропный (+)         | Фенотиазиновые производ-<br>ные, эфедрин, метилфенидат<br>(меридил, центедрин), алкоголь | тония при отмене<br>Гипотензивный (-)                |
| Амринон                                       | Сердечные гликозиды, ди-<br>уретики, изопреналин, ги-<br>стамин, гидралазин | Вазодилатация (+)<br>Гипотензивный (+)  | Верапамил  | Отрицательный ино-<br>тропный (-)                    |
| Каптоприл                                     | Тиазидные диуретики   | Гипотензивный (+)   | Налоксан (антагонист опиат-<br>ных рецепторов)   | Гипотензивный (-)                                    |
| Миноксидил<br>Гидралазин                      | Гидралазин<br>Барбитураты   | Гипотензивный (+)<br>Гипнотический эффект<br>битуратов (+)  | Пропранолол  | Снятие тахикардии,<br>(хронотропный эф-<br>фект) (-) |
| Нитропрус-<br>сид натрия<br>V. Диурети-<br>ки | Окспренолол<br>Пропранолол<br>Бигуаниды                                     | Повышение концентрации<br>окспренолола (3)<br>Токсичность (+)<br>Риск молочнокислого аци-<br>доза (+) |  |  |
| Тиазидные                                     | Препараты наперстянки<br>(7)  | Токсичность наперстянки<br>(+)  | Производные сульфонилмоче-<br>вины (бутамид, цикламид,<br>хлорпропамид)                  | Гипогликемический (2)<br>(-)                         |
|   | Гипотензивные<br>Кортикостероидные и ги-<br>погликемизирующие               | Гипотензивный (+)<br>Гипокалиемия (+)   | Эстрогены, стимуляторы<br>α-адренорецепторов, аллопу-<br>ринол                           | Их эффект (-)  |
|   | Кураре<br>Кальций (7)<br>Барбитураты  | Эффект кураре (+)<br>Гиперкальциемия (+)<br>Снотворный (+)  |  |  |



| Название группы, препарата   | Потенцирующее действие                                      |   | Антагонистическое действие  |                |
|------------------------------|---|---|-----------------------------|----------------|
|                              | взаимодействующие препараты                                 | эффект  | взаимодействующие препараты | эффект         |
| Этакриновая кислота          | Ингибиторы MAO  | Гипотензивный (+)   |                             |                |
|                              | Ацетилсалициловая кислота (АК)(6)                           | Токсичность АК (+)  |                             |                |
|                              | Ототоксические антибиотики                                  | Ототоксичность (+)  |                             |                |
|                              | Алкоголь  | Гипотензивный (+)   |                             |                |
| Фуросемид                    | $\beta$ -Адреноблокаторы                                    | Гипотензивный, повышение уровня триглицеридов и уратов в плазме (+) |                             |                |
|                              |   | Токсичность (+)   |                             |                |
|                              | Антибиотики (канамицин, гентамицин, стрептомицин, неомидин) | Ототоксичность (+)  |                             |                |
|                              | Цефалоридин   | Нефротоксичность (+)  |                             |                |
| Спиронолактон                | Клофибрат (2)   | Диурез, возникают миалгии (+)                                       |                             |                |
|                              | Цефалоридин, цефопин  | Нефротоксичность (+)  |                             |                |
|                              | Аминогликозидные антибиотики                                | Ототоксичность (+)  |                             |                |
|                              | Другие диуретики  | Диурез (+)  |                             |                |
| Триамтерен                   | Гипотензивные   | Гипотензивный (+)   |                             |                |
|                              | Калий (7)   | Гиперкалиемия (+)   |                             |                |
|                              |   | Гиперкалиемия (+)   |                             |                |
|                              |   | Положительный инотропный (+)  |                             |                |
| VI. Сердечные гликозиды (СГ) | Инсулин, глюкагон   |   | $\beta$ -Адреноблокаторы    | Инотропный (-) |

Кальций

Верапамил, дигидрат

нифедипин, нитроглицерин

Чувствительность миокарда к СГ, аритмогенный эффект СГ, опасность внезапной смерти при в/в введении (+)

Повышается концентрация СГ, токсичность (+)

Дифенилгидантоин

Лидокаин

Барбитураты, фенолбутанол (2, 3a) рифампицин, опелантин, активированный уголь, соли алюминия, хлориды, спиромид (1), фуросемид (6)

Антиаритмический (1, 2, 3a)

Токсичность СГ (+)

Антиаритмический эффект (+)



Калий (+)  
 Триггерен  
 VI. Сердечные гликозиды (+)  
 Кальций (+)  
 Инсулин, глюкоз  
 Гиперкалиемия (+)  
 Положительный инотроп-  
 ный (+)  
 Дигиталис, морфин, нейро-  
 лептики, транквилизаторы;  
 средства, способствующие  
 выведению мочевой кислоты  
 В-Адреноблокаторы  
 Уменьшение эффекта  
 соответствующих пре-  
 паратов  
 Инотропный (-)

VII. Анти-  
 коагулян-  
 ты  
 Кумарино-  
 вые

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Кальций   | Чувствительность миокар-<br>да к СГ, аритмогенный<br>эффект СГ, опасность<br>внезапной смерти при в/в<br>введении (+)<br>Повышается концентра-<br>ция СГ, токсичность (+)<br>Брадикардия, замедление<br>антривентрикулярной про-<br>водимости, опасность пол-<br>ной блокады, асистолии<br>(+)<br>Токсичность СГ (+)<br>Аритмогенный | Дифенилгидантоин  | Антиаритмический (-)<br>(3a)<br>Токсичность СГ (-)<br>Катаболизм СГ (+)<br>Антиаритмический<br>Эффект СГ (-) |
| Верапамил, нифедипин,<br>тиапамил, никардипин,<br>амниодарон<br>Пропранолол, хинидин,<br>новокаин, резерпин   | Адренергические сред-<br>ства, фенамин, эуфиллин,<br>гепарин   | Лидокаин<br>Барбитураты, фенилбутазон<br>(2, 3a) рифампицин, ощелачи-<br>вающие, активированный<br>уголь, соли алюминия, холе-<br>стирамин (1), фуросемид (6)<br>Слабительные | Снижение абсорбции   |
| Глюкокортикоиды, сали-<br>цилаты, кислород, антиби-<br>отики (неомицин, большие<br>дозы пенициллина)  | Токсичность СГ, чувстви-<br>тельность к СГ (+)<br>Чувствительность к СГ<br>(+)<br>Токсичность (+)  |   |  |
| Хлоралгидрат, клофибрат,<br>мефенамовая кислота, фе-<br>нилбутазон, сульфанила-<br>миды, диазоксид, этакри-<br>новая кислота, невига-<br>мон, сульфипиразон<br>(все — 2)<br>Хлорамфеникол, левоми-<br>цетин, дисульфирам, анта- | Антикоагулянтный (+)<br>Антикоагулянтный (+)   | Барбитураты, ноксирон, гри-<br>зеофульвин, мепробамат<br>Витамин К, эстрогены   | Антикоагулянтный (-)<br>(3a)<br>Антикоагулянтный<br>(стимуляция синтеза<br>факторов свертывания)<br>(-)      |



| Название группы, препарата | Потенцирующее действие  |  | Антагонистическое действие  |                                 |
|----------------------------|---|--|---|---------------------------------|
|                            | взаимодействующие препараты   | эффект   | взаимодействующие препараты   | эффект                          |
| Гепарин                    | бус, меркаптопурин (все — 3а)   | Антикоагулянтный (+)   | Дифенилгидантоин, фенилбутазон (при длительном применении), аминазин, галоперидол | Антикоагулянтный (-)            |
|                            | Антибиотики широкого спектра (1)  | Антикоагулянтный (уменьшение усвояемости витамина К) (+)   |   |                                 |
|                            | Хинидин, салицилаты, глюкогон, парацетамол, мерказолил<br>Ацетилсалициловая кислота, метилтиоурацил | Антикоагулянтный (торможение синтеза факторов свертывания) (+)<br>Антикоагулянтный (опасность геморрагических осложнений при язве желудка, гастралгии) (+) |   |                                 |
|                            | Анаболические стероиды, Д-тироксин<br>Стрептокиназа, урокиназа, при введении >2000 ЕД/(кг·ч)        | Антикоагулянтный (+)<br>Геморрагические осложнения (+)   | Кортизон, пенициллин, цефалотин, колимицин, папаверин                             | Химическая несовместимость (10) |

Примечание. Механизмы взаимодействия лекарственных средств: 1 — взаимодействие в желудочно-кишечном тракте; 2 — соревнование за связь с белком плазмы; 3 — влияние на метаболизм, биотрансформацию; 3а — индукция ферментов; 3б — влияние на эндогенные простагландины; 4 — влияние на прохождение через мембраны адренергического нейрона; 5 — действие на рецептор; 6 — влияние на общую экскрецию; 6а — влияние на почечную экскрецию; 7 — нарушение электролитного баланса; 8 — прямое связывание; 9 — торможение синтеза белка; 10 — химическая несовместимость; 11 — фармакодинамическое взаимодействие; (+) — соответствующий эффект препарата повышается, (-) — снижается.



## Глава XII

### ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Знания кардиолога и его искусство должны в конечном итоге реализоваться в правильно подобранной и осуществленной индивидуальной фармакотерапии. Для того чтобы медикаментозное лечение не превращалось в шаблон или следование за быстротечной модой, следует руководствоваться следующими принципами, без которых индивидуальная фармакотерапия невозможна.

**Дифференцированный подход к лечению.** Принцип заключается в том, что постановка клинического диагноза в общепринятой форме еще не определяет выбора метода лечения. Необходимо учитывать, с одной стороны, разнообразие различных вариантов течения и стадии заболевания, с другой — многочисленность лекарственных средств, используемых при данной нозологической форме, но существенно различающихся по механизму действия.

Дифференциация больных с одной и той же нозологической формой основывается на комплексном подходе и учете патофизиологических и клинических характеристик. Это позволяет отнести больных к той или иной группе, требующей соответствующей специальной медикаментозной терапии. Например, комплексный подход при делении больных хронической ИБС на три группы включает учет следующих данных: а) жалоб больного и анамнеза, б) общего клинического исследования, в) ЭКГ-исследования в покое, при нагрузочных пробах (велоэргометрия — ВЭМ, тредмил, ЭКГ-мониторирование с индивидуально подобранными физическими нагрузками), г) рентгенорадиологического исследования, включающего наряду с обычными методами коронарную ангиографию (в специализированных учреждениях), радионуклидные методы исследования коронарного кровотока и гемодинамики (в отдельных кардиологических учреждениях).

Отнесение больных к той или другой группе часто не требует проведения сложных обследований и позволяет ограничиться простыми и доступными методами, однако обязательно с применением той или иной нагрузочной пробы.

Многочисленные лекарственные средства также можно разделить на группы по механизму действия. Оптимальный выбор лекарственного средства зависит от того, к какой из групп относится больной и насколько та или иная группа лекарств, а далее и препарат данной группы способны оказать положительный фармакодинамический эффект с минимальным риском нежелательных (побочных) реакций. Дифференцированный подход к выбору наиболее вероятных лекарственных средств для патогенетически обоснованного лечения является необходимым этапом в выборе индивидуального лечения.



**Адекватность лечения.** Индивидуальное лечение, избранное на основе дифференцированного подхода, должно быть в той или иной мере интенсивным и контролируемым.

**Интенсивное лечение** возможно при условии выбора лекарственного средства из группы препаратов с учетом его фармакокинетических и фармакодинамических свойств, а также правильного способа применения. Это требует знания биодоступности лекарственного средства из места его введения, распределения лекарства в крови, тканях, клетках, его метаболизма и выведения, механизмов взаимодействия лекарственного средства и его метаболитов с тканями и клетками, а также чувствительности больного к лекарственным средствам.

Интенсивное лечение зависит не столько от дозы, сколько от концентрации лекарственного средства либо его фармакологических метаболитов в крови и особенно в органе-мишени (в отдельных структурах сердца и сосудов). Например, при введении одной и той же дозы пропранолола концентрация его в плазме у отдельных больных может различаться в 20 раз. Степень же адреноблокады, вызываемой в случаях достижения определенной концентрации пропранолола, может значительно различаться (в 5 раз).

Интенсивное лечение требует подбора дозы избранного лекарственного средства и длительности интервалов между его назначениями в течение суток.

Для отдельных препаратов уже сегодня клинический фармаколог может выбрать дозу и интервалы введения на основании данных острых фармакодинамических исследований после однократной предполагаемой дозы препарата. Например, при назначении антиангинальных препаратов нитроглицерина пролонгированного действия могут применяться тетраполярная реография пальца, импеданс-кардиография, ВЭМ, ЭКГ-мониторирование в сочетании с регулярными (через 1 ч) индивидуально подобранными стандартными нагрузками (ходьба по коридору, тредмил), вызывающими снижение сегмента ST и появление предвестников приступа стенокардии при определенной частоте пульса. Такие методы особенно информативны в сочетании, но в обычных условиях их можно применять и в отдельности. В результате такого однократного фармакодинамического исследования можно удостовериться, эффективна ли избранная доза того или иного препарата и какова продолжительность такого эффекта.

Для препаратов с известным периодом полувыведения требуется соответствующий интервал между приемами. Например, пропранолол имеет период полувыведения, равный 2,5—3,2 ч. Следовательно, желаемый антиангинальный эффект, если он зависит от постоянной терапевтической концентрации пропранолола в крови, будет возможен при приеме 40 мг препарата не реже чем через 6 ч, т. е. 4 раза в день.

Интенсивное лечение не всегда требует регулярного приема лекарственного средства в течение суток. Это зависит не только от периода полувыведения препарата, но также от особенностей его фармакодинамического эффекта и индивидуальных особенностей больного. Например, больному стенокардией, у которого значительные физические нагрузки в определенное время суток вызывают приступы стенокардии, требующие приема нитрогли-



церина, совсем не обязательно для профилактики стенокардии принимать препараты нитроглицерина пролонгированного действия 3—4 раза в день. Если у него предполагается значительная физическая нагрузка в течение 4 ч и менее, то достаточно за 30 мин до такой нагрузки принять всего 1 раз эффективную дозу сустанга либо сразу перед нагрузкой наклеить на десну пластинку тринитролонга.

При выборе интервала между приемами препарата следует учитывать не только продолжительность положительного эффекта препарата, но и возможность у некоторых препаратов (см. сустанг) отрицательного эффекта последствия во время физических нагрузок через 4—5 ч, т. е. сразу после окончания его положительного действия.

Подбор дозы многих лекарственных средств можно осуществлять в амбулаторных или стационарных условиях, начиная с малых или средних доз, постепенно увеличивая их в зависимости от особенностей фармакокинетики препарата.

Для объективизации эффекта избранного антиангинального препарата можно использовать метод парных велоэргометров (ВЭМ): до и после разовой дозы препарата с оценкой прироста продолжительности нагрузки до достижения идентичных критериев прекращения ВЭМ.

Контролируемое лечение должно обеспечивать действительный прием больным назначенной дозы препарата через определенные интервалы времени. Контроль за приемом лекарства должен осуществляться как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. Обычный метод контроля — опрос для выяснения принятой дозы и регуляторности приема за прошедшие сутки (дни, недели). Для отдельных препаратов возможен контроль за уровнем его метаболитов в моче либо концентрацией препарата в плазме крови. С этой целью разрабатываются и в дальнейшем будут внедряться объективные качественные и количественные тесты.

Последовательность в назначении лекарств. Дифференцированный подход к лечению больного не гарантирует, а только повышает вероятность выбора наиболее эффективного препарата. Однако имеется реальная возможность того, что не этот, а другой препарат из наиболее рекомендуемых для данной группы, к которой врач отнес больного, окажется действительно эффективным. Нередко приходится прибегать к сочетанию препаратов. Примером последовательности в выборе лекарственных средств может служить многоступенчатая схема назначения гипотензивных средств при диспансеризации больных (см. главу VII) либо антиангинальных средств (см. главу IV) при лечении больных хронической ИБС.

Длительность фармакотерапии в значительной степени определяется состоянием больного, наличием или отсутствием стадии обострения и особенностями избранного направления фармакотерапии.

Несмотря на хроническое течение ИБС и ГБ, следует по возможности избегать непрерывного назначения лекарственных средств, стремиться к минимальному количеству лекарств у данного больного. Лекарственные средства, например при ИБС, назначают в стадии обострения.



При длительном применении лекарственных средств особенно важно ориентироваться на определенные достоверные критерии, по которым можно судить, когда наступила ремиссия и отпала необходимость в приеме лекарства. При профилактическом приеме продолжительность лечения должна быть достаточно обоснована.

Назначение гиполипидемических средств показано только при отсутствии эффекта от общих мероприятий и особенно соблюдения рациональной диеты. Гиполипидемические средства следует назначать в зависимости от степени, стабильности гиперлипидемии, наличия других факторов риска, усугубляющих прогноз.

Длительно назначать гиполипидемические средства целесообразно лицам не только высокого риска, но и перспективным в отношении улучшения прогноза жизни, в случае поддержания стойкого гиполипидемического эффекта (см. главу VI). При показаниях гиполипидемические средства должны назначаться длительно (годами), что требует достаточно интенсивного и контролируемого лечения. При этом следует не только контролировать эффективность лечения по соответствующим биохимическим тестам, но и тщательно следить за возможными побочными явлениями, что требует отмены препарата либо уменьшения дозы.

Отмена эффективных гиполипидемических средств, как правило, приводит к значительному подъему уровня соответствующих липидов крови.

**Своевременность фармакотерапии.** При некоторых кардиологических заболеваниях ряд лекарственных средств могут быть эффективно использованы только при своевременном их назначении на определенном этапе, стадии заболевания.

Тромболитические средства оказались эффективны в отношении лизиса тромба в коронарной артерии при внутрикоронарном введении только в первые 2—6 ч от начала инфаркта миокарда.

Антиаритмическое средство лидокаин эффективен при в/в введении главным образом у больных острым инфарктом миокарда с желудочковой экстрасистолой в первые часы и дни от начала заболевания.

Больные с лабильной гипертонией, видимо, не нуждаются в назначении гипотензивных средств, если колебания АД они переносят субъективно хорошо и у них не бывает гипертонических кризов. Им можно назначить в комплексе общих мероприятий ограниченные курсы седативных средств либо транквилизаторов.

Что касается препаратов, призванных ускорить репаративные процессы в миокарде (например, инозие-Ф и т. п.), то их применение теоретически может быть обосновано для приема в острой стадии инфаркта миокарда. Однако их назначение при хронической ИБС пока не оправдано.

Спиронолактон оказывается эффективным при ГБ или сердечной недостаточности только при наличии признаков вторичного альдостеронизма либо гипокалиемии.

Подобные примеры можно привести и в отношении других кардиологических заболеваний и отдельных лекарственных средств.



Комплексность в назначении лекарственных средств является характерной чертой современной терапии вообще. Лекарственные средства, применяемые в кардиологии, нередко назначают вместе с психотропными препаратами, анальгетиками, антибиотиками и т. д.

При комплексном назначении лекарственных средств необходимо учитывать данные об их взаимодействии, которые могут привести к потенцированию либо к ослаблению фармакодинамических эффектов одного из них. При этом эффект либо возрастает до желаемого терапевтического, либо развиваются побочные явления (подробно см. главу XIII).

Клиническую терапию правильнее осуществлять с помощью минимального числа лекарственных средств различного механизма действия при условии, если нет одного препарата, обладающего всеми этими свойствами. Например, больному стенокардией, желудочковой экстрасистолей и артериальной гипертензией правильнее назначать  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол в адекватных дозах, а не три (или более) лекарственных средства: антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное. Комбинация лекарственных средств из одной и той же группы препаратов в большинстве случаев оказывается неоправданной.

Оценка эффективности индивидуальной фармакотерапии. Индивидуальная фармакотерапия должна оцениваться по ближайшим и отдаленным результатам. Например, в отношении больного стенокардией эффективность антиангинального средства оценивается по значительному урежению приступов стенокардии либо их прекращению, по изменению трудоспособности. Отдаленные результаты оценивают по прогнозу жизни (развитие инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других осложнений, смертность, в том числе от ИБС).

Лечебный эффект должен быть подтвержден объективными тестами, например, увеличением переносимости физических нагрузок при повторных парных ВЭМ в случаях лечения больных стенокардией напряжения антиангинальными средствами, а не только субъективным улучшением. Отсутствие лечебного эффекта может зависеть от следующих факторов: 1) неадекватного выбора препарата (без учета дифференцированного подхода и индивидуальных особенностей); 2) недостаточной терапевтической концентрации в крови, хотя препарат выбран правильно. Это обуславливается индивидуальными особенностями фармакокинетики (биодоступность, метаболизм или быстрое выведение из организма); 3) развитием толерантности к препарату; 4) недостаточной приверженностью больного к назначенной терапии (по разным причинам), что приводит к нерегулярности приема, к необоснованным отменам части или всех назначенных препаратов, к самостоятельному изменению дозы препарата.

На эти факторы можно воздействовать: а) путем изменения способа введения (вместо энтерального введения назначить в/в); б) увеличивая дозу; в) уменьшая метаболизм и выведение из организма препарата путем исключения нежелательных других препаратов (барбитураты, диуретики и т. д.); г) изменения препарата или схемы его применения для предупреждения развития толерантности к нему (возможно, прерывистый прием в случаях толерантности к нему (возможно, прерывистый прием в случаях длительного приема нитратов и т. д.); д) путем контролирования



лечения (частоты и правильности приема, эффекта и возможных побочных явлений).

Побочные реакции могут наблюдаться при назначении почти всех активных лекарственных средств. При выборе индивидуальной фармакотерапии необходимы учет ожидаемых побочных явлений и контроль за возможным их появлением в ходе лечения, что требует отмены либо уменьшения дозы препарата (подробно см. главу XIII).

Приемлемость больным фармакотерапии. Некоторые лекарственные средства неприемлемы для людей, занятых на специальных производствах, сидящих за рулем автомашины, когда необходимы внимание и длительное напряжение.

Препараты, которые в течение дня надо принимать часто и к тому же по несколько таблеток или драже, неудобны для длительного амбулаторного применения.

Для большого числа больных неприемлемы препараты, требующие частого контрольного измерения показателей крови (например, протромбиновый индекс при лечении антикоагулянтами непрямого действия).

Лекарственные средства, вводимые парентерально, особенно внутривенно, не годятся для длительного лечения больных. Примером могут служить гипополидемические средства, применяемые в качестве антиатеросклеротических. Антиатеросклеротические средства могут назначаться только в виде таблеток, драже с минимальным приемом в течение суток.

Эффективные лекарственные средства могут оказаться неприемлемыми из-за вызываемых ими побочных явлений (неприятные органолептические свойства, болезненность при парентеральном введении и т. д.). Эта проблема ставит задачи создания новых лекарственных форм для уже известных эффективных препаратов, которые имели бы преимущества в отношении их приемлемости для больных.

Принципы индивидуальной фармакотерапии во многом еще только изучаются и разрабатываются, в частности применительно к профилактике и лечению кардиологических заболеваний.

КАРДИОЛОГИ

Термин «побочные»  
нежелательных эффектов  
Известны следующие  
(И. П. Заметаев):  
1) побочные  
2) повреждающие  
3) аллергические

типа:  
4) лекарственные  
абстиненции);

5) генетический  
всего связанный

Причинная  
тельным явлением

так как диагностика  
препараты назначают

В клинико-фармакологической  
ке нетяжелых

цировать побочные  
возможные и неизбежные

Определение  
побочных (плацебо), при

повторном назначении  
возможны побочные

плацебо), истинные  
эти побочные

ским или другим  
но и тем самым

Сомнительно  
исчезнувшие

том; б) возникшие  
его отмены, врач

случайный  
средства.

Побочные  
передозировки

несимптоматичности  
скажутся на

Они влияют на  
органы

быстро



## Глава XIII

# ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

---

Термин «побочное действие лекарств» включает все виды нежелательных эффектов лечебных средств.

Известны следующие виды побочного действия лекарств (И. П. Замотаев):

- 1) побочные эффекты прямого действия лекарств, вытекающие из фармакодинамики препарата;
- 2) повреждающее токсическое действие;
- 3) аллергические эффекты немедленного и замедленного типа;
- 4) лекарственная зависимость (синдром отмены, синдром абстиненции);
- 5) генетически детерминированные побочные эффекты (чаще всего связанные с дефицитом ферментных систем).

Причинная зависимость между приемом лекарств и нежелательным явлением не всегда может быть быстро установлена, так как диагностика побочного явления ретроспективна, нередко препараты назначаются в комбинации.

В клинко-фармакологических исследованиях при диагностике нетяжелых побочных явлений можно попытаться дифференцировать побочные явления на три категории: определенные, возможные и сомнительные.

*Определенные* — развиваются на фоне приема препарата (либо плацебо), проходят после их отмены и вновь возникают при повторном назначении.

*Возможные* — появляются на фоне приема препарата (или плацебо), исчезают после отмены препарата. Врач считает, что эти побочные явления относятся к препарату, однако по этическим или другим соображениям не может назначить его повторно и тем самым убедиться в определенной их связи.

*Сомнительные*: а) возникшие во время приема препарата и исчезнувшие, несмотря на продолжение лечения этим препаратом; б) возникшие на фоне приема препарата и прошедшие после его отмены, однако причинная связь между ними представляется врачу сомнительной, так как трудно исключить, что они носят случайный характер и не связаны с действием лекарственного средства.

Побочные реакции бывают *предсказуемые*, т. е. вследствие передозировки, взаимодействия препаратов, известного их токсического действия и т. д.; и *непредсказуемые* — вследствие непереносимости, идиосинкразии, аллергии. Например, известны предсказуемые гепатотоксические побочные эффекты препаратов. Они бывают 2 типов: а) прямые повреждения гепатоцитов или оргanelл путем прямого физико-химического воздействия; б) не прямые — взаимодействие со специфическими механизмами



метаболизма препаратов. При этом в печени отмечаются следующие изменения: жировое перерождение (под влиянием тетрациклина, кортикостероидов, алкоголя и др.); зональные некрозы (парацетамол, четыреххлористый углерод); гепатиты (изониазид, салицилаты); холестаз (клофибрат, анаболические стероиды, эритромицин и др.).

Непредсказуемые поражения печени возникают реже и степень поражения зависит от дозы лекарства. Они, к сожалению, не выявляются у животных при доклиническом изучении.

Кроме различного рода поражения печени имеются системные проявления гиперчувствительности (лихорадка, эозинофилия). В печени отмечаются следующие изменения: гепатиты (ингибиторы МАО, фенитоин, индометацин, пропилтиоурацил); холестаз (противозачаточные стероидные средства); холестатические гепатиты (фенотиазины, трициклические антидепрессанты, хлорпропамид), грануломатоз (сульфаниламиды, бутадион), аденомы или гепатомы (анаболические, противозачаточные стероидные средства) и др.

Непредсказуемые (неожиданные) побочные реакции могут возникнуть у отдельных больных вследствие: а) особенностей скорости биотрансформации лекарства, что приводит к изменению качественного и количественного состава метаболитов (например, при замедлении окисления дифенина, дикумарина и др.); б) генетически predetermined (но неизвестной ни врачу, ни больному) вариабельности в активности фермента N-ацетилтрансферазы, что приводит к изменению скорости ацетилирования гидралазина, новокаинамида, изониазида, дифенилсульфона и многих сульфаниламидов. В результате, например, синдром типа красной волчанки чаще возникает у больных с быстрым типом ацетилирования при приеме новокаинамида, а у больных с медленным типом ацетилирования при приеме гидралазина; в) генетически обусловленных дефектах обмена кальция, при дефиците глюкозо-6-фосфата в мембране эритроцитов. Дальнейший прогресс исследований, в частности в области фармакогенетики, должен помочь в предупреждении генетически обусловленных побочных реакций.

Побочные реакции могут быть иммунологическими, т. е. развиваться с участием иммуноглобулина Е (тип I), цитотоксических антител (тип II), иммунных комплексов (тип III), Т-клеток (тип IV), а также неиммунологическими — вследствие фармакокинетического и/или фармакодинамического взаимодействия. В развитии неиммунологических побочных реакций существенное значение имеют возраст, пол, генетические факторы, характер основных и сопутствующих заболеваний.

Часто побочные реакции возникают при лечении больных со следующей патологией органов, участвующих в метаболизме и экскреции, либо при заболеваниях, изменяющих реактивность организма на препараты [по Золотухину С. И. и др., 1983]: 1) заболевания печени приводят: а) к нарушению метаболизма и/или элиминации дифенина, лидокаина, пропранолола, фенилбутазона, морфина, оральных антикоагулянтов, диуретиков, алкалоидов спорыньи, дигитоксина и др., б) повышению чувствительности ЦНС к депримирующим (угнетающим ее тонус) эффектам морфина, аминазина, ингибиторов МАО и др.; в) ко



вторичной гипокалиемии и вследствие этого развитию аритмий при приеме сердечных гликозидов и других кардиотонических средств; 2) заболевания почек приводят к нарушению элиминации и вследствие этого: а) повышению концентрации в крови дигоксина, диуретиков, антибиотиков аминогликозидного ряда; б) в случаях уремии к повышению чувствительности ЦНС к барбитуратам, кардиотоническим средствам (с развитием аритмий), к диуретикам (приступы подагры в условиях гиперурикемии); 3) гипоальбуминемия приводит к уменьшению связывания и повышению концентрации свободных препаратов, что повышает риск интоксикации, в частности при приеме дифенина, преднизолона, клофибрата, стероидных гормонов, сульфаниламидных препаратов, кумариновых антикоагулянтов; 4) эндокринные заболевания: а) при сахарном диабете снижается чувствительность к инсулину при приеме тиазидных диуретиков, оральных противозачаточных средств; б) при гипотиреозе повышена чувствительность миокарда к дигоксину, снижается эффект оральных антикоагулянтов; в) при гипофункции гипофиза наркотические аналгетики провоцируют развитие комы.

Побочное действие отдельных кардиологических лекарственных средств представлено в табл. 20.

Таблица 20

Характер побочного действия и профилактика, борьба с ним при назначении кардиологических препаратов

| Лекарственное средство                        | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения   |
|---|---|---|
| <b>Антиангинальные лекарственные средства</b> |   |   |
| <b>Нитроглицерин (Н.)</b>                     | Сильная головная боль, ощущение распирания головы, шум в ушах, покраснение лица, головокружение, резкая гипотония, возможны явления коллапса; тахикардия, метгемоглобинемия; у больных острым инфарктом миокарда брадикардия и гипотония; ишемия миокарда вплоть до инфаркта миокарда и внезапной смерти у рабочих, занятых на производстве нитроглицерина (в выходные дни) | Применять минимальную дозу Н. При резко выраженных побочных явлениях прием Н. пролонгированного действия (сустак) внутрь можно продолжать в течение 5 дней, после чего побочные явления часто проходят, либо уменьшить дозу, либо отменить препарат |
| <b>Нитродерм* (пластырь)</b>                  | 1) ПД типичные для нитроглицерина; 2) аллергические кожные реакции; 3) кожный зуд, жжение, покраснение кожи в месте аппликации, местный дерматит  | Отмена препарата  |



| Лекарственное средство                          | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения  |
|---|---|--|
| Тринитролонг                                    | Небольшое местное жжение после аппликации первых пластинок. Остальные ПД — см. <i>Нитроглицерин</i>   | Продолжить аппликации  |
| Долгодействующие нитраты (кроме нитроглицерина) | Головная боль, прилив крови к лицу, тахикардия, постуральная гипотония. Возможны обострение глаукомы, диарея. ПД усиливается на фоне приема алкоголя  | Собрать анамнез о переносимости Н., уменьшить дозу или отменить препарат   |
| Пуриновые производные<br>Эуфиллин               | Головная боль, головокружение, приливы жара к лицу, бессонница, резкое возбуждение, резкая гипотония, сердцебиение, различные аритмии, диспепсические явления (особенно после приема внутрь натощак), тремор конечностей. При быстром в/в введении: появление эпилептиформных судорог, остановка дыхания (судорожный спазм диафрагмы), фибрилляция желудочков | До назначения собрать анамнез о возможной идиосинкразии к препаратам группы кофеина, а также к крепкому чаю и кофе. В/в введение медленное, причем после $1/2$ дозы выждать 1— $1\frac{1}{2}$ мин и только затем при отсутствии ПД продолжить вливание |
| Ксантинола никотинат (КН.)                      | Ощущение тепла, покраснение лица, шеи, общая слабость, головокружение, ощущение распираания головы; тошнота, дискомфорт в желудочно-кишечном тракте (при приеме внутрь); ощущение ползания мурашек по коже, жжение (первые в/м инъекции)  | Собрать анамнез о переносимости никотиновой кислоты и эуфиллина до назначения КН   |
| Производные изохинолина<br>Папаверин, но-шпа    | Нарушение атриовентрикулярной проводимости и аритмии вплоть до фибрилляции желудочков, угнетение дыхательного центра — появление дыхания Чейна — Стокса или удлинение его периодов. Ощущение жара (редко), головокружение, сердцебиение, потливость, иногда аллергические реакции, например аллергический дерматит  | Осторожное медленное в/в введение, уменьшение дозы или прекращение приема препарата<br>То же   |
| Производные фенилалкиламинов<br>Лидофлазин      | Дискомфорт в эпигастральной области, головокружение, прилив жара, шум в ушах, диарея, анорексия   | Уменьшение дозы препарата  |



| Лекарственное средство                | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения  |
|---------------------------------------|---|--|
| Производные хромена<br>Карбокромен    | Ощущение жара, слабость, шум в голове, потливость, покалывание ушей, губ (при в/в введении), тахикардия; после в/в введения больным с распространенным стенозирующим атеросклерозом: отрицательная динамика на ЭКГ, развитие инфаркта миокарда, сердечная астма; головокружение, головная боль, сухость во рту, боли в эпигастриальной области, метеоризм | Прием внутрь после еды. Не назначать больным ИБС с распространенным стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, при язвенной болезни желудка, заболеваниях печени и почечной недостаточности  |
| Производные пиридина<br>Дипиридамол   | Тошнота, шум в голове, головокружение, головная боль, редко боль в области сердца, тахикардия, болезненность в области печени, кожный зуд   | Отмена препарата   |
| Производные сиднонимина<br>Молсидомин | Головная боль, гипотония  | Уменьшение дозы  |
| Антагонисты кальция<br>Верапамил      | 1) Тошнота, головокружение; 2) гипотония (особенно при остром инфаркте миокарда); 3) асистолия, брадикардия (при сочетании с $\beta$ -адреноблокаторами); 4) гингивит через 1—2 мес регулярного приема; 5) гипергликемия; 6) отеки; 7) запоры (у 12—42% больных); 8) замедление атриовентрикулярной проводимости  | 1) Уменьшение дозы или отмена; 2) не назначать при остром инфаркте миокарда; 3) не комбинировать с $\beta$ -адреноблокаторами; 4) отмена препарата; 5) коррекция гипогликемическими препаратами или отмена; 6, 8) уменьшение дозы или отмена |
| Нифедипин (адалат, фенигидин)         | Сонливость, головная боль, головокружение, оцепенение, анорексия, гиперемия кожи, снижение либидо; тахикардия (при сублингвальном приеме особенно часто); отеки голеней (в 0,6% случаев), диарея (менее 2,5% случаев)   | Отмена препарата либо уменьшение дозы. При отеках назначать диуретики и продолжить лечение (не всегда эффективны)  |



| Лекарственное средство  | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения   |
|---|---|---|
| β-Адреноблокаторы<br>Пропранолол  | Общая слабость, брадикардия, гипотония, редко коллапс, нарушение атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной блокады, уширение комплекса QRS, усиление сердечной недостаточности, головная боль, головокружение, обмороки, обострение бронхиальной астмы, понижение аппетита, поносы, тошнота, галлюцинации, бессонница, шизофреноподобный психоз, кожная сыпь, импотенция (особенно при длительном приеме), гипогликемия (особенно при сочетании с оральными гипогликемическими средствами или инсулином либо у беременных — опасность гипогликемии у новорожденных); повышение уровня триглицеридов и уратов в крови (особенно при комбинации с тиазидными диуретиками). Синдром отмены при резком прекращении лечения. Ощущение постороннего тела (пылинки) в глазу, покраснение и воспаление глаза, светобоязнь | Уменьшение дозы, постепенная отмена препарата (на 50% в 1 нед при снижении физической активности). В угрожаемых ситуациях введение больших доз изопротеренола. У беременных препарат отменить за 1 нед до родов. В случаях отравления: промывание желудка; внутрь активированный уголь (30—50 г); глюкагон в/в 50 мкг/кг медленно; далее капельно по 1—5 мг/ч; интракардиальная стимуляция, хотя возможна электромеханическая диссоциация |
| Окспренолол (тразикор)  | Общая слабость, гипотония; головная боль; головокружение; брадикардия; сердечная недостаточность; расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта; бронхоспазм; аллергические реакции; ощущение постороннего тела (пылинки) в глазу, покраснение и воспаление глаз, светобоязнь  | См. Пропранолол. При резкой брадикардии или гипотонии можно ввести в/в 1—2 мг сульфата атропина либо 25 мкг изопреналина гидрохлорида   |
| Пиндолол (вискен)   | Общая слабость; аритмогенный эффект; сердечная недостаточность; головная боль; тремор; повышение массы тела (до 14 кг); повышение трансаминаз сыворотки (у 7% больных)  | См. Окспренолол   |
| Талинолол (корданум)<br>Атенолол*<br>Ослабляющие адренергические воздействия<br>Амиодарон (Ад.) | Головная боль, гипотония, тошнота, рвота, анемия<br>См. Гипотензивные средства  | Отмена препарата  |
|   | При приеме внутрь: чаще всего при концентрации в сыворотке  | Отмена препарата  |



| Лекарственное средство | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения   |
|------------------------|---|---|
|                        | <p>крови выше 2,5 мкг/мл резкая брадикардия, тошнота; потеря аппетита (при первой большой нагрузочной дозе в 31% случаев); редко рвота, дискомфорт в области желудка, повышение уровня печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ) в 1,5—4 раза в 15% случаев); поносы (редко), запор; при длительном приеме фотосенсибилизация (особенно летом) кожи открытых частей тела, головы в виде эритемы и отека (17—57% случаев), серо-фиолетовая или синеватая, серая пигментация лица, рук в случаях лечения в течение 20 мес и более (у 10% больных, причем сохраняется в течение 1—4 лет); гипо- (в 1—2%) или редко гипертиреозидная (в 1—5%) реакция; изменения ЦНС (в 15%), кошмарные сны, парестезии, тремор, мышечная слабость (при дозе 800 мг в день и более); нейропатия в виде полиневрита; крайне редко дисфагия, атаксии; депрессия (только при приеме больших доз); токсические изменения в легких (0,5—5,7%) — с тяжелой одышкой, хрипами в легких, иногда лейкоцитозом (без эозинофилии), повышением СОЭ и лактатдегидрогеназы, редко с подъемом температуры, с гипоксемией, диффузными интерстициальными инфильтратами в легких, иногда плевритом, альвеолитом (вследствие связывания Ад. с фосфолипидами в легочной ткани, накопления последних и вторичных неспецифических воспалительных реакций; обычно при приеме 200—400 мг в день и более в течение 1 года и более), отложение пигмента (прометина и липофусцина) в эпителий роговицы — с 10-го дня и бывает у всех больных через 1 мес непрерывного приема Ад. У 3% больных это вызывает ощущение окрашенного круга синеватого цвета около слепящего источника света и другие небольшие помехи зрения, зуд в глазах. Эти явления проходят через 1½ мес — 1 год после отмены</p> | <p>Для профилактики отложения пигмента в роговице — глазные капли с йодгепаринатом натрия. После начальной дозы в течение 8—15 дней назначать по 1 таблетке (200 мг) 1 раз в день, но только в течение 5 дней недели, а 2 дня делать перерыв. При токсическом поражении легких отмена препарата, глюкокортикоидная терапия (60—10 мг/день преднизолона). Обратные изменения начинаются с 3-го дня и завершаются до 4—8 мес даже при продолжении приема малых доз Ад. При гипотиреозидизме — заместительная терапия тиреоидином; при гипертиреозидизме — радиоiod, пропилтиоурацил в больших дозах (лечение Ад. можно продолжать). Отмена Ад. из-за ПД требуется только в 1—3% случаев. С осторожностью назначать пожилым людям.</p> |



| Лекарственное средство   | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения  |
|--|---|--|
|  | <p>ны препарата. Препарат не влияет на сетчатку глаза. Нарушения сна (28%), импотенция (2%), головная боль (14%), редко выпадение волос (0,5%), гипогликемия на фоне повышенного высвобождения инсулина; аритмогенный эффект (1—4,6%). При комбинации с другими антиаритмическими препаратами возможен синдром «torsade de pointes» (двунаправленно-веретенообразная желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT, иногда потеря сознания). При в/в введении умеренная транзиторная гипотония в первые минуты после вливания, чувство жара, потливость, тошнота, аллергические реакции типа отека Квинке</p> | <p>Мониторирование АД, осторожное вливание при артериальной гипотонии, тяжелой сердечной недостаточности, миокардиопатии, тяжелой дыхательной недостаточности. Не превышать дозу 5 мг/кг и вводить медленно (более 30 с на дозу)</p> |
| <p>β-Адреноактиваторы<br/>Оксифедрин<br/>(ильдамен, мифедрин)</p>                  | <p>Подъем АД, умеренная тахикардия, чувство жара, головная боль, ноющие боли в области сердца, сухость во рту; преходящая экстрасистолия, учащение приступов стенокардии, отрицательная динамика конечной части желудочкового комплекса ЭКГ</p>   | <p>Уменьшение дозы или отмена препарата</p>  |
| <p>Нонахлазин</p>  | <p>Головная боль, ощущение жара, тяжести в области сердца, повышение АД; преходящая желудочковая экстрасистолия, учащение приступов стенокардии. При резкой отмене возможно учащение приступов стенокардии</p>  | <p>Отмена препарата, однако с постепенным уменьшением суточной дозы</p>  |
| <p>Увеличивающие переносимость гипоксии миокардом<br/>Пиридоксинилглиоксилат *</p> | <p>Слабость; редко желудочковая экстрасистолия</p>  | <p>Уменьшение дозы или отмена препарата</p>  |
| <p>Анаболические<br/>Ретаболил</p>   | <p>Ощущение жара, приливов к голове</p>   | <p>Отмена препарата</p>  |



| Лекарственное средство                            | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения                          |
|---|---|--|
| Калия оротат                                      | ве, подъем АД, учащение или, напротив, задержка мочеиспускания, приступ сердечной астмы (крайне редко)<br>Аллергические дерматозы, диспепсические явления | Противоистинные препараты при аллергических состояниях |
| Антибрадика-<br>ниновые<br>Пиридинол-<br>карбамат | Чувство онемения пальцев рук, подъем АД вплоть до гипертонических кризов, головокружение, снижение аппетита, тошнота, аллергические реакции               | Уменьшение дозы или отмена препарата                   |

## Антиаритмические лекарственные средства

I группа  
Хинидин (Х.)

ПД наблюдается у 14—35% больных: тошнота, рвота, диарея, синкопизм — отравление алкалоидами хинной коры; аритмии или нарушение проводимости (обычно в течение первых 3 дней) — угнетение синусового узла, синоаурикулярная блокада, ускорение импульсации с синусового узла; атриовентрикулярная блокада, парадоксальная тахикардия (следствие уменьшения степени атриовентрикулярной блокады при мерцании предсердий и атропиноподобный эффект), ритм атриовентрикулярного соединения, увеличение времени проведения в системе Гиса-Пуркинье, желудочковая экстрасистолия, желудочковые тахикардия или фибрилляция; внезапная смерть в 0,5—4% (в среднем в 1,6%) случаев; снижение сократимости; понижение АД, изменение ЭКГ — увеличение интервалов PR и QT и ширины комплекса QRS; лихорадка на 3—19-й день, но может быть и после приема первой таблетки (с проходящей лейкопенией); гемолитическая анемия и тромбоцитопения; обратимая гипопластическая анемия с агранулоцитозом; потенцирование антикоагулянта кумарина; уртикария, скарлатиноподоб-

Прекращение приема Х.; понижение дозы (снижение уровня Х. в плазме) и повышение рН плазмы (содействует связыванию Х. с белком плазмы). При гипотензии, снижении сократимости миокарда β-адренергические (изопротеренол) и α-адренергические (норадреналин) стимуляторы. При блокаде — электрическая стимуляция желудочков



| Лекарственное средство     | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения  |
|----------------------------|--|--|
| Ацетил-прокаинамид *       | <p>ная сыпь, локализованный и генерализованный зуд, покраснение лица, экзематозные и подобные лишаю поражения кожи, эксфолиативный дерматит, сосудистая пурпура; васкулиты; угнетение дыхания; ангионевротический отек; волчаночный неврит; при резкой отмене — феномен отмены: пароксизмальная желудочковая тахикардия и даже фибрилляция желудочков</p> <p>Тошнота, бессонница, эритематозная сыпь, кожный зуд, аллергический васкулит, положительный титр антинуклеарных антител (в меньшей степени, чем при новокаинамиде)</p>   | Уменьшение дозы, отмена препарата  |
| Новокаинамид (прокаинамид) | <p>ПД наблюдается в 9,2% случаев, в том числе: 1) угрожаемые для жизни (1,4% случаев): блокада сердца, тахикардия, тяжелая гипотония и/или брадикардия, внезапная смерть; 2) неопасные для жизни (в 7,8% случаев): тошнота, рвота, диарея; лихорадка, умеренные брадикардия, гипотензия, тахикардия, эозинофилия, агранулоцитоз, уртикария; 3) при длительном приеме (более 1 года) могут развиваться серологические и клинические признаки рассеянной красной волчанки. ПД чаще встречаются при длительном лечении большими дозами, особенно у больных острым инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и при хронической сердечной недостаточности, чаще у женщин, особенно при комбинированном назначении таблеток и инъекций</p> | 1) Прекращение приема; 2) прекращение приема либо уменьшение дозы; 3) прекращение приема |
| Дизопирамид                | <p>ПД в 9,6% случаев. Сухость во рту, тошнота, рвота; задержка мочи (10—40% случаев) — чаще у лиц старше 65 лет с нарушениями функции мочевыводящих путей; распирающие боли в животе; внутрипеченочный холестаз; затуманенное зрение; кожная эритема; фотосенсибилизация; гипотония (при в/в введении); обмороки; желудочковая тахикардия и синдром torsade de pointes (двунаправленно-веретенообразная желудочковая</p>   | Избегать комбинированного назначения таблеток и инъекций прокаинамида                    |
|                            |  | Уменьшить дозу или отменить препарат. При задержке мочеиспускания — карбахолин           |

Лекарственное средство

Аймалин

Этмозин

Этализин \*

Калия хлорид

Имипрамин



Продолжение

| Лекарственное средство | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения  |
|------------------------|--|--|
| Аймалин                | тахикардия, удлинение интервала QT, иногда потеря сознания); у больных с предшествующими пароксизмами желудочковой аритмии развитие блокады сердца — полной или прогрессирование блокады II—III степени (при имевшемся ранее нарушении проводимости в дистальных отделах); фибрилляция желудочков; острый психоз; парестезии конечностей; периферическая невропатия; импотенция; умеренная гипогликемия<br>Давящие боли в области сердца; атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокады (при в/в введении), острая сердечная недостаточность у больных в острой стадии инфаркта миокарда; желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков; головная боль, головокружения, обмороки; коматозное состояние (при токсических дозах); гипотония, коллапс (при в/м введении); внутрипеченочный холестаз с увеличением активности трансаминаз | Отмена препарата   |
| Этмозин                | Агранулоцитоз, тошнота, рвота, сонливость, чувство разбитости, головокружение, головная боль, ощущение жара в теле, конечностях, тяжести в голове, ушах; онемение языка, губ, психомоторное возбуждение, неясность зрения  | То же  |
| Этализин *             | Головокружение, ощущение давления на уши, тепла в различных частях тела, «сетки перед глазами», нарушения атриовентрикулярной проводимости, уширение интервала PQ на 17%, комплекса QRS на 25% и более, блокада правой ножки пучка Гиса  | Прекращение инфузии приводит к нормализации состояния через 30—90 мин<br>При приеме внутрь уменьшение дозы, отмена препарата |
| Калия хлорид           | При в/в введении парестезии, учащение экстрасистолии. При приеме внутрь: тошнота, рвота, диарея, язвенные поражения слизистой желудка, стенозы, изъязвления, перфорация тонкого кишечника (при приеме «кишечно-растворимых» таблеток)  | Отмена препарата.<br>Избегать применения «кишечно-растворимых» таблеток  |
| Имипрамин              | Головная боль, головокружения, потливость, тремор, сердцебиения, сухость во рту, нарушения акко-   | Уменьшение дозы или отмена препарата   |



| Лекарственное средство     | Побочное действие (ПД)  | Продолжение   |
|----------------------------|---|---|
|                            |   | Способ профилактики и лечения   |
| II группа<br>Лидокаин (Л.) | модации, задержка мочеиспускания, эозинофилия, лейкоцитоз, аритмогенный эффект, галлюцинации, усталость<br><br>1) ЦНС: тяжелые явления — спутанность сознания, дезориентация, судороги и кома; умеренные — сонливость, нерезкая головная боль, парестезии, онемение конечностей, мышечные подергивания; снижение слуха, невнятная речь, двоение в глазах, эйфория; 2) гемодинамические: гипотензия, коллапс; 3) ЭКГ-признаки: синусовая брадикардия, остановка синусового узла; прогрессирование нарушений проводимости вплоть до полной атриовентрикулярной блокады; желудочковая асистолия; ритм соединения или идиовентрикулярный; учащение желудочковых сокращений при мерцании или трепетании предсердий; синдром torsade de pointes (двунаправленно-веретенообразная желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT, потеря сознания); 4) анафилактические реакции; зуд кожи головы, кистей рук, локальная эритема | 1) Введение в/в 5—10 мг диазепама или 50—100 мг тиопентала натрия или дитилин; 2—3) правильное введение Л. по схеме, контроль концентрации препарата в крови; уменьшение скорости в/в введения, отмена препарата; 4) отмена препарата |
| Тримеканин                 | ПД у 1/3 больных: головная боль, головокружения, шум в ушах, сухость во рту, дискомфорт в эпигастриальной области, снижение АД  | Уменьшение дозы, отмена препарата   |
| Пиромеканин                | ПД у 1/3 больных: головная боль, головокружение, шум в ушах, диспепсические явления   | То же   |
| Флекайнид *                | Головокружения, головная боль, ощущение давления в голове, тошнота, сонливость, бессонница, слабость, парестезии, нарушения походки, металлический вкус во рту, горечь во рту   | » »   |
| Мексилетин                 | ПД наблюдаются у 75% больных: тошнота, рвота, неприятный привкус, икота, расстройства стула: головокружения, дизартрия, диплопия, нистагм, атаксия, тремор, парестезии, снижение зрения; бред; гипотония, синусовая брадикардия, брадиаритмии, фибрилляции желудочков (при концентра-   | » »   |

Лекарственное средство

Токайнид \*

Аллапинин

Дифенилтидантоин

III группа  
Адреноблокаторы  
IV группа  
Бретилия  
тозилат \*



Продолжение

| Лекарственное средство             | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения                               |
|------------------------------------|--|---|
| Токайнид *                         | ции в крови более 2—3 мкг/мл);<br>цитолиз паренхимы печени<br>1) ЦНС: головная боль, головокружение (12,5%), парестезии, тремор, ухудшение настроения (4—6%); атаксия, спутанность сознания, нарушение зрения (1—3%);<br>2) желудочно-кишечные: тошнота (14%), рвота (5%), потеря аппетита, боль в животе, сухость во рту, нарушение вкуса (1—3%); 3) другие: сыпь (1—3%), кошмарные сны (1%), лихорадка (1%), понос (1%)  | 1, 2, 3) —<br>снижение суточной дозы, либо отмена препарата |
| Аллапинин                          | 1) ЦНС: головокружения, атаксия, диплопия, головная боль, нарушения сна — зависят от дозы (при 100 мг/сут и менее — в 6%, при 150 мг/сут и более — в 35%);<br>2) онемение языка, дрожь, тахикардия; 3) брадикардия, удлинение интервала P—Q  | 1, 2, 3) —<br>уменьшение дозы или отмена препарата          |
| Дифенилгидантоин                   | Атаксия, церебральная дегенерация, головокружение, тремор конечностей, диплопия, птоз, нистагм, неясная речь, головная боль, парестезии, сонливость или бессонница, раздражительность, спутанность сознания, галлюцинации; угнетение дыхания вплоть до его остановки (при в/в введении); анемия, мегалобластоз, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, токсический гепатит; сыпь, геморрагическая мультиформная эритема; васкулиты; тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, анорексия; гингивальная гиперплазия, гирсутизм, диффузный лимфоцитарный тиреоидит; реакция, подобная узелковому периаптерииту, синдром рассеянной красной волчанки; гипотензия (при в/в введении у 2—8% больных в течение 15—20 мин); тератогенность |   |
| III группа<br>Адреноблокаторы      | См. Антиангинальные средства   |   |
| IV группа<br>Бретилия<br>тозилат * | Гипотензия (особенно в ортостазе); транзиторная гипертензия (либо толерантность к гипотензивным средствам) в первые дни (следствие высвобождения норадреналина)  | Уменьшение дозы, отмена препарата                           |



| Лекарственное средство             | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения   |
|------------------------------------|--|---|
| Амиодарон<br>V группа<br>Верапамил | <p>лина из нервных окончаний); гиперемия лица; редко тошнота, рвота; отек и воспаление околоушных желез (при приеме внутрь в 25%); первоначально учащение желудочковой аритмии (вследствие повышения автоматизма в волокнах Пуркинье); заложенность носа; диарея, утомляемость; болезненное мочеиспускание; слабость эякуляции</p> <p>См. Антиангинальные средства</p> <p>То же</p>  |   |
| Клофибрат                          | <p>Антиатеросклеротические средства</p> <p>Тошнота, диарея; сонливость, общая слабость, головокружение; мышечные спазмы, ригидность; слабость и болезненность мышц; изменения ферментов — креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы; у мужчин болезненность молочных желез и снижение либидо; у больных ИБС при длительном применении чаще тромбоэмболии, сердечные аритмии; появление камней в желчных путях; повышен риск развития рака желчных путей и возможно других органов; панкреатиты при гипертриглицеридемии более 500 мг %; наряду со снижением уровня ЛОНП возможен подъем уровня ЛНП; у больных уреимией нейромышечные нарушения: ригидность мышц, симптом свисания стопы, нарушение нейромышечной проводимости, повышение содержания ферментов — трансаминаз, альдолаз, фосфокиназ; кожный зуд, сыпь, облысение; стимуляция секреции антидиуретического гормона (увеличение массы тела за счет задержки жидкости, олиго- или анурия)</p> | <p>Уменьшение дозы либо отмена препарата. Не назначать при уремии, гипопротемии. Постоянный контроль за уровнем липопротеидов в крови и возможным ПД. Во многих странах препарат не применяется</p> |
| Никотиновая кислота                | <p>Покраснение и зуд кожи (в течение первых 2 ч; у 85% больных исчезают через 1—2 нед лечения); анорексия, тошнота, рвота, диарея (часто проходят при продолжении лечения), обострение язвенной болезни желудка, абдоминальные</p>   | <p>Профилактический прием метионина (гепатотоксичность). Отмена препарата при тяжелом ПД</p>  |



| Лекарственное средство                 | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения  |
|--|---|--|
| Пробукол *                             | кризы; изменения функциональных печеночных тестов и даже развитие желтухи (после отмены через 1—2 нед проходит), жировая дистрофия печени, единичные случаи фиброза печени; гипергликемия, глюкозурия и редко симптомы сахарного диабета; гиперурикемия и развитие острой подагры у больных с предшествующей гиперурикемией; гиперпигментация (acanthosis nigricans), сухость кожи (при длительной терапии), ихтиоз, зуд, фурункулез; мидриаз, отек соска зрительного нерва; нарушение сердечного ритма вплоть до мерцательной аритмии; жжение при мочеиспускании | 1) Отмена препарата; 2) продолжение лечения; 3) контроль за ЭКГ, отмена препарата  |
| Холестирамин * (Х.)                    | 1) Диарея; 2) снижение уровня холестерина в липопротеидах высокой плотности; 3) удлинение интервала QT и желудочковая экстрасистолия  | Отмена Х.  |
| Пиридинол-карбамат                     | Запор, редко диарея, стеаторея, тошнота, рвота; гиперхлоремия; гипопротромбинемия с геморрагиями; дефицит жирорастворимых витаминов.<br>Снижение абсорбции ряда лекарственных средств: дигиталиса, железа, варфарина, тиазидных, витаминов А, D, К, кальция, фенилбутазона. Задержка роста костей у детей (при приеме больших доз), деминерализация костей (дефицит витамина D и кальция); кожный зуд; гипертриглицеридемия<br>См. Антиангинальные средства   | Принимать препараты за 1 ч до приема Х. При гипертриглицеридемии — комбинировать с препаратами, снижающими уровень триглицеридов |
| Гипотензивные лекарственные средства   |   |  |
| I группа. Антиадренергические средства |   |  |
| Клонидин (Кл.)                         | 1) Сухость во рту; головокружение, запор (проходят при продолжающемся лечении); 2) сонливость, беспокойство, депрессия; 3) брадикардия, ортостатическая гипотония; 4) импотенция (редко); 5) при резкой отмене головная боль, сердцебиение, потливость,   | 1, 2) Продолжение лечения; 3) уменьшение дозы, осторожное в/в введение; 4, 6) отмена препарата; 5) постепенное снижение          |



| Лекарственное средство | Побочное действие (ПД)  | Продолжение<br>Способ профилактики и лечения  |
|------------------------|---|---|
| Гуанфацин *            | <p>подъем АД; 6) нарушение атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной блокады; усиление инсулиновой гипогликемии при маскировке ее симптомов, гипергликемия; аллергический дерматит (при аппликации пластырей с Кл.)</p> <p>Сухость во рту, седативный эффект (в течение 8 ч после первой дозы); брадикардия; обострение бронхиальной астмы; шум в ушах, запоры, полиурия; синдром отмены; задержка menses на 2—3 нед; резкая гипотензия и брадикардия, особенно при первичном альдостеронизме (может использоваться как тест)</p>   | <p>дозы, введение α- или β-блокаторов. Осторожно при сахарном диабете</p> <p>Уменьшение дозы, отмена препарата</p>        |
| Метилдофа              | <p>ПД у 14—20% больных: утомляемость, сонливость, головокружение, высвобождение пролактина с появлением лакторей, экстрапирамидные знаки, кошмарные сновидения, депрессия; сухость во рту, заложенность носа, ксерофтальмия; тошнота, рвота (редко); ортостатическая гипотензия (чаще всего), нагрузочная гипотензия; парадоксальная гипертензия; задержка натрия и жидкости—увеличение массы тела и отеки; более чем в 20% случаев при длительном приеме положительный прямой тест Кумбса, часто без клинических признаков, редко с гемолитической анемией; положительный тест на рассеянную красную волчанку и ревматоидный фактор; развитие хронического гепатита; лекарственная лихорадка, гранулоцитопения, тромбоцитопения (редко); импотенция, нарушение эякуляции; образование камней в почках; ПД чаще бывает у молодых больных, лиц без ожирения и при нарушенной функции почек</p> | <p>Отмена (но положительный тест Кумбса может длительно сохраняться)</p>  |
| Резерпин (Р.)          | <p>Сонливость, головокружение, депрессия (примерно у 20% больных; зависит от дозы); ступор; заложенность носа, увеличение массы тела; экстрапирамидный синдром, напоминающий паркинсонизм; учащение эпилептических припадков; кошмарные сновидения; ди-</p>   | <p>Отмена препарата. Перед операцией отмена, за 2 нед. При явлениях паркинсонизма показана коррекция экстрапирамидных</p> |



Продолжение

| Лекарственное средство                | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения   |
|---------------------------------------|---|---|
| Раунатин                              | арей, язвы желудка; одышка, задержка жидкости с отеками (не связано с сердечной недостаточностью); резкая гипотензия при хирургических вмешательствах, анестезии; брадикардия; снижение либидо; гиперемия слизистых оболочек глаз, кожная сыпь; синдром рассеянной красной волчанки (редко, по-видимому, при генетической предрасположенности).<br>ПД выражено в меньшей степени, чем у резерпина | нарушений (циклодол, паркопан и др.)  |
| Гуанетидина сульфат                   | 1) Гипотензия в ортостазе; 2) брадикардия — особенно при комбинации с сердечными гликозидами; 3) диарея; 4) болезненность в области околоушных желез; 5) задержка жидкости при сердечной недостаточности; 6) задержка эякуляции (но без импотенции); 7) тремор, слабость, депрессия (редко), заложенность носа; 8) узелковые капилляриты  | Отмена препарата<br>1—2) Уменьшение дозы;<br>3—8) отмена препарата                |
| Фентоламин (тоже тропafen, пирроксан) | 1) Ортостатическая гипотония с коллапсом; 2) тахикардия, головокружение   | 1) Пребывание в горизонтальном положении<br>1 1/2—2 ч;<br>2) отмена препарата     |
| Пропранолол<br>Метопролол *           | См. Антиангинальные средства<br>Умеренное головокружение, утомляемость, бессонница; желудочно-кишечные расстройства (в течение 1-го месяца в 33%, к 6 мес лечения — в 17% случаев)  | Снижение дозы или отмена препарата  |
| Соталол *                             | Головокружения, головная боль, «усталость ног», сухой кашель, брадикардия, спазмы в области слепой кишки, невротические нарушения, уртикария  | Отмена препарата  |
| Пенбутолол *                          | 1) Нарушения атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, гипотензия; 2) прогрессирование сердечной недостаточности; 3) тошнота, рвота, диарея; 4) головная боль; 5) нарушения периферического кровообращения; 6) аллергические кожные реакции  | 1—4) Преходящие — уменьшить дозу; 5) добавить вазодилататоры; 6) отмена препарата |
| Тримазозин *                          | Головная боль, постуральная гипотензия (редко); головокружения; обморок (редко); покраснение кожи; сердцебиения; седативный эффект; тошнота   | Уменьшение дозы; редко отмена   |



| Лекарственное средство | Побочное действие (ПД)  | Продолжение  |
|------------------------|---|--|
|                        |   | Способ профилактики и лечения  |
| Лабетолол *            | 1) Ортостатическая гипотония, особенно при быстром в/в введении или при превышении дозы; 2) набухание слизистой оболочки носа; 3) яркие сновидения; 4) нарушения эякуляции при приеме больших доз; 5) головная боль, тошнота, апатия, усталость; 6) брадикардия в сочетании с гипотонией  | 1) медленное введение, начинать с малых доз, соблюдать схему назначения. После в/в введения пребывание в течение 3 ч в горизонтальном положении; 2—4) уменьшение дозы или отмена препарата; 5) проходит через 1—2 нед после отмены; 6) лечь с приподнятыми ногами для улучшения кровоснабжения мозга; в/в ввести 1—2 мг атропина, а в тяжелых случаях 5—10 мкг адреналина в/в при скорости инфузии 5 мкг/мин |
| Амринон *              | Обмороки, головная боль, слабость; боли в грудной клетке, сердцебиения; гипокалиемия, повышение сывороточных трансаминаз, тромбоцитопения (коррелирует с концентрацией препарата в крови)—у 20% больных зависит от дозы; абдоминальные боли, возможно, перфорация двенадцатиперстной кишки; тошнота, рвота; инфильтраты в легких; сухость кожи, макулопапулезная сыпь; изменение окраски ногтей; потеря вкусовой чувствительности, снижение аппетита и массы тела, нефрогенный диабет; вирусоподобные заболевания | Уменьшение дозы, отмена препарата  |
| А-115 *                | Нарушение зрения в начале инфузии   | Уменьшение скорости введения (обычно проходящее ПД)  |
| Метипранолол *         | Головная боль, бессонница, повышенная утомляемость  | Отмена препарата   |
| Атенолол *             | Похолодание конечностей, мышечная слабость; брадикардия, расстройство сна   | То же  |



| Лекарственное средство                                | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения  |
|---|--|--|
| <b>II группа. Вазодилататоры</b><br><b>Гидралазин</b> | Головная боль, сердцебиение, головокружение; потливость (очень часто); анорексия, тошнота, заложенность носа, приливы крови к лицу; слезотечение, конъюнктивиты; парестезии; отеки; тремор и мышечные судороги—менее часто; острые ревматоидные состояния (у 10% больных, получающих большие дозы); диссеминированная красная волчанка (очень редко); гидралазиновый синдром—симптомы диссеминированной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного васкулита   | Профилактика: медленно увеличивать дозу. Лечение — снижение дозы либо отмена препарата. Назначение антигистаминных средств, пиридоксина (при периферических нейропатиях)   |
| <b>Диазоксид *</b>                                    | 1) Задержка жидкости; гипернатриемия, отеки; 2) гиперурикемия; 3) гиперлипемия; 4) гипертрихоз при длительном применении; 5) тошнота, рвота; 6) задержка высвобождения инсулина с развитием сахарного диабета; 7) тахикардия   | 1) Назначение диуретиков; 2—6) применение ограничено только случаями скорой помощи — купирование кризов; 5, 7) уменьшение дозы или отмена препарата                        |
| <b>Миноксидил *</b>                                   | 1) Резкая задержка жидкости, несмотря на прием диуретиков, вплоть до развития отека легких; застойная сердечная недостаточность, в основном при сниженной функции почек; 2) гипертрихоз у мужчин, женщин и детей при лечении более 1 мес; 3) инверсия зубца T на ЭКГ вследствие изменения реполяризации миокарда; 4) пульсирующие боли в височной области (в течение 2—3 дней), проходят самостоятельно; 5) увеличение уровня креатинина в плазме крови при хроническом диффузном гломерулонефрите и сниженной функции почек | 1) Обязательно комбинировать с диуретиками и $\beta$ -адреноблокаторами, «тройная терапия»; 2) проходит через 2—3 мес после отмены препарата; 3—5) уменьшение дозы, отмена |
| <b>Празозин *</b>                                     | 1) Феномен «первой дозы» (в 16% случаев)—резкая ортостатическая гипотония, обморок (особенно на фоне гипонатриемии вследствие диеты или приема диуретиков); нерезкая головная боль, головокружение, слабость или сердцебиение; 2) высыпания на коже, утомляемость, сухость во рту,   | 1) Первую дозу назначать 0,5—1 мг после отмены диуретиков в вечернее время, несколько часов соблюдать постельный режим, далее обычный                                      |



| Лекарственное средство         | Побочное действие (ПД)  | Продолжение<br>Способ профилактики и лечения   |
|--------------------------------|---|--|
| Натрия нитропруссид            | тошнота, диарея; увеличение массы тела (редко с периферическими отеками), учащение мочеиспускания; раздражительность, депрессия; острый полиартрит; эозинофилия, суправентрикулярная тахикардия<br>1) Тошнота, рвота; потливость; возбуждение, слабость, усталость, ступор, невнятная речь, головокружение, шум в ушах, дезориентация, психоз; мышечные спазмы; гипотиреозидизм (редко); метгемоглобинемия (при длительном применении): загрудинная боль, коллапс, тахикардия; 2) симптомы отравления цианидами | прием 2—3 раза в день; 2) уменьшение дозы или отмены препарата<br><br>1) уменьшение дозы или прекращение в/в введения; 2) прием тиосульфата натрия. Применение только в стационаре.  |
| III группа. Диуретики          | См. Лекарственные средства при хронической недостаточности кровообращения   |  |
| IV группа. Другие препараты    |   |  |
| Триметафана камзилат (арфонад) | Задержка мочи, запор; резкая гипотония  |  |
| Бензогексоний                  | Сухость во рту, нарушения аккомодации, инъекция сосудов склер, тошнота, атонический запор, вздутие живота, паралитический илеус (редко); атония мочевого пузыря; резкое падение АД в ортостазе, иногда развитие гемиплегии и коронарного тромбоза, тромбофлебиты, тромбозы  | До введения и в течение 2—2½ ч после введения препаратов больные должны находиться в положении лежа; в начале лечения уточнить реакцию больного на малые дозы; при коллапсе приподнять ноги, ввести мезатон или эфедрин в небольших дозах, кофеин. Назначение карбахолина, резерпина, прозерина на фоне уменьшения дозы препарата. Не назначать при склонности к тромбообразованию, при сопутствующих флебитах |
| Пентамин                       | То же, что и при лечении бензогексонием   |  |



| Лекарственное средство                | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения  |
|---------------------------------------|---|--|
| <b>Лекарственные средства при ХНК</b> |   |  |
| <b>Сердечные гликозиды (СГ)</b>       | Все СГ в разной степени вызывают токсические явления: 1) желудочно-кишечные: анорексия, тошнота, рвота (наиболее ранние признаки передозировки); диарея, дискомфорт в области живота, болезненность вследствие ишемии в системе мезентериальных сосудов; 2) сердечно-сосудистые: а) экстрасистолия (обычно желудочковая, но может быть и политопная), бывает в виде бигеминии, редко тригеминии; б) атриовентрикулярная блокада частичная или полная; в) синусовая аритмия, г) пароксизмальная тахикардия (суправентрикулярная), д) мерцательная аритмия, е) фибрилляция желудочков, ж) тахикардия атриовентрикулярного соединения, интерференция с диссоциацией, з) парасистолия, и) остановка предсердий, 3) неврологические: а) головная боль, усталость, сонливость (ранние признаки интоксикации); б) невралгии тройничного нерва (ранние признаки), нервов конечностей, в) судороги (редко); 4) глазные — затуманенность зрения, нарушения цветового зрения, преходящая амблиопия, диплопия, 5) кожные — сыпь уртикарная или скарлатиноподобная, 6) эозинофилия; тромбоцитопения (редко), 7) психические — сновидения, беспокойство, возбуждение, 8) импотенция, гинекомастия | 1, 3—7) Уменьшение дозы или отмена СГ, диуретиков; 2) отмена СГ, ввести а) калия хлорид, если нет нарушений атриовентрикулярной проводимости, б) при нарушениях ритма дифенилгидантоин, лидокаин, пропранолол, в) при брадикардии, нарушении атриовентрикулярной проводимости атропин, г) панангин в/в, д) унитиол в/в |
| <b>Диуретики</b>                      |   |  |
| Ацетазоламид                          | Сонливость, нарушение ориентации, парестезии  | Уменьшение дозы или отмена препарата<br>То же<br>» »   |
| Мочевина                              | Тошнота, изжога, рвота, неприятный вкус во рту  |  |
| Маннитол                              | Диспепсические явления, галлюцинации  |  |
| Фуросемид                             | 1) Гипотензия; 2) гипокалиемия; 3) гиперурикемия; 4) преходящее или постоянное снижение слуха (ототоксичность), особенно при комбинации с антибиотиками; 5) гипергликемия, гиперосмолярная некетонная кома у больных сахарным   | 1,2) Отмена препарата, осторожное назначение при приеме дигиталиса; 3) назначить аллопуринол; 4) отмена  |



| Лекарственное средство       | Побочное действие (ПД)  | Продолжение<br>Способ профилактики и лечения  |
|------------------------------|---|---|
| Этакриновая кислота (урегит) | диабетом; 6) медикаментозная пурпура; 7) гепатит, желтуха; 8) острая задержка мочи у пожилых мужчин с гипертрофией простаты; 9) лейкопения; 10) панкреатит<br><br>Головокружение, слабость, диспепсия, диарея, вздутие живота, гипотензия, гипокалиемия, гиперурикемия, преходящее снижение слуха, тромбоцитопения, гепатит; необратимая глухота и вестибулярные нарушения у лиц с почечной недостаточностью  | препарата; 5) изотонический раствор хлорида натрия, инсулин, калий; 6,7,9,10) отмена<br>та; 8) осторожное применение у пожилых мужчин<br>Уменьшение дозы или отмена препарата |
| Буметанид *                  | Судороги мышц нижних конечностей; дискомфорт в абдоминальной области; кожные высыпания (у больных циррозом печени); гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз   | Введение хлорида калия, уменьшение дозы или отмена препарата  |
| Гидрохлортиазид              | 1) Гипокалиемия; 2) гиперурикемия, гипертриглицеридемия, 3) ухудшение течения сахарного диабета; гипергликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная некетоацидотическая кома; 4) сыпь, фотосенсибилизация; 5) тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз; 6) тошнота, рвота, понос; 7) нефропатия (некротизирующий ангиит, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит—вследствие гиперчувствительности либо гиповолемии); снижение клубочковой фильтрации; 8) глазные симптомы—покраснение и воспаление глаз, светобоязнь; 9) васкулиты<br>ПД то же, что и при лечении гидрохлортиазидом | 1) Диета, обогащенная калием, калийсберегающие препараты; 2—5, 7, 9) отмена препарата; 6,8) уменьшение дозы. Не применять при сахарном диабете среднего и тяжелого течения    |
| Циклометиазид                | ПД то же, что и при лечении гидрохлортиазидом   | То же   |
| Хлорталидон                  | Мало выраженные симптомы гипокалиемии; гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия   | Уменьшение дозы или отмена препарата  |
| Клопамид                     | ПД то же, что и при введении хлорталидона   | То же   |
| Спиронолактон                | 1) Тошнота, головокружение, сонливость, атаксия, кожная сыпь; 2) у мужчин гинекомастия и импотенция, особенно при применении свыше 100 мг ежедневно, у женщин метроррагия или аменорея, нерегулярные менструации, гирсу-  | 1) Уменьшение дозы; 2—5) отмена препарата   |



Продолжение

| Лекарственное средство  | Побочное действие (ПД)  | Способ профилактики и лечения   |
|---|---|---|
| <p><b>Калия канренонат *</b></p> <p><b>Триамтерен</b></p> <p><b>Амилорид *</b></p> <p><b>Бринердин (комплексный препарат)</b></p> <p><b>Каптоприл *</b></p> | <p>тизм, огрубение голоса, 3) гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия, 4) гиперазотемия (редко), 5) васкулиты</p> <p>1) Тошнота, рвота, 2) болезненность по ходу вен в местах инфузии</p> <p>Тошнота, рвота, головная боль, понижение АД, гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия, мегалобластическая анемия (антифолиевый эффект), гепатит с желтухой</p> <p>1) Тошнота, боль в животе, поносы; 2) парестезии, головокружение, усталость, мышечные судороги; 3) ортостатическая гипотензия; 4) гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия; 5) нарушения функции печени и печеночная энцефалопатия; 6) сыпь (преходящая); 7) легкие психические расстройства</p> <p>1) Диспепсические расстройства: тошнота, снижение аппетита; 2) мышечная слабость, гипокалиемия; 3) ортостатическая гипотензия, брадикардия, экстрасистолия; 4) головокружения; 5) аллергическая сыпь</p> <p>1) Протеинурия (нефротический синдром); 2) панцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, анемия; 3) ортостатическая гипотензия, синусовая тахикардия, суправентрикулярная экстрасистолия; 4) ухудшение коронарного кровоснабжения; обострение ИБС; 5) пемфигус; 6) задержка калия (особенно при сочетании со спиронолактоном; 7) ложная проба на ацетон; 8) потеря вкуса; 9) антиядерные антитела; 10) дерматит и некроз эпидермиса; 11) кашель сухой; 12) задержка жидкости и быстрое увеличение массы тела; 13) клинические признаки синдрома Рейно; 14) артралгия; 15) желудочно-кишечные расстройства; 16) облысение</p> | <p>1) Отмена; 2) уменьшение скорости инфузии</p> <p>Уменьшение дозы. Прерывы в приеме</p> <p>1—4, 6) Уменьшение дозы, прерывы в приеме, 5,7) отмена препарата</p> <p>1,3,4) Уменьшение дозы, отмена; 2) контроль за уровнем калия в сыворотке крови; 5) отмена</p> <p>1,2,4,5,9,10,13—15) Отмена препарата; 3) уменьшение дозы; 6,11) отмена препарата либо уменьшение дозы; 7,8) не требует отмены препарата; 12) комбинация с диуретиками</p> |



| Лекарственное средство | Побочное действие (ПД) | Продолжение                   |
|------------------------|------------------------|-------------------------------|
|                        |                        | Способ профилактики и лечения |

Лекарственные средства при острой сердечной недостаточности

|  |   |  |
|--|---|--|
| Наркотические анальгетики  |   |  |
| Морфин   | Тошнота, рвота, запор, угнетение дыхания  | Сочетание с атропином, метацином и другими холинолитическими средствами  |
| Промедол   | См. Морфин  |  |
| Фентанил   | 1) Угнетение дыхания (особенно при быстром в/в введении); 2) двигательное возбуждение; 3) повышение тонуса мышц грудной клетки и конечностей; 4) бронхоспазм; 5) гипотония; 6) синусовая брадикардия, тошнота, рвота, обострение глаукомы, нарушение проводимости миокарда                                | 1) Налорфин в/в; 2—5) отмена препарата; 6) атропин, отмена препарата   |
| Галоперидол, дроперидол  | То же   | То же  |
| Симпатомиметические амины  |   |  |
| Норадреналин (Н.)  | Некрозы тканей при попадании Н. п/к или в мышечную ткань; нарушение функции внутренних органов вследствие ухудшения микроциркуляции   | Осторожность при в/в введении  |
| Мезатон, адреналин   | Нарушение функции внутренних органов вследствие ухудшения микроциркуляции   | То же  |
| Изопротеренал  | Тахикардия, аритмии, тошнота, сухость во рту, тремор рук  | Уменьшение дозы  |
| Допамин  | 1) Тахикардия, желудочковая аритмия; 2) ишемия и даже гангрена конечностей у больных с сосудистыми поражениями конечностей  | 1) Уменьшение дозы; 2) α-адреноблокаторы (фентоламин, хлорпромазин)  |
| Глюкагон   | 1) Тошнота, рвота; 2) гипокалиемия (при длительном применении); 3) гипогликемия (после прекращения лечения) и гипергликемия во время приема; 4) гипертонические кризы у больных феохромоцитомой; 5) геморрагические осложнения при комбинации с антикоагулянтами; 6) ухудшение коронарного кровообращения | 1,2,6) Отмена препарата; 3) у больных сахарным диабетом комбинировать с гипогликемическими средствами; 4,5) противопоказания |
| Антикоагулянты, антитромботические и антитромбоцитарные средства |   |  |
| Гепарин  | 1) Тромбоцитопения; 2) торможение образования антител; 3) гиперчувствительность к анафилактическим  | 1,2,4,6) Отмена препарата; 3) начинать лечение с   |



| Лекарственное средство      | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения  |
|-----------------------------|--|--|
| Кумариновые антикоагулянты  | ным реакциям (редко) с развитием астмы, гигантской уртикарии, ринита, лихорадки; 4) алоpecia (пребывающая—несколько месяцев); 5) остеопороз со спонтанными переломами костей (при длительном применении); 6) геморрагии (желудочно-кишечные, гематурия, гемартроз, гематома)—основное ПД; 7) тромбозы вследствие снижения концентрации антитромбина III (АТ-III) на 70—80%   | пробной дозы—1000 ЕД. Тщательное наблюдение за больным. Избегать длительного назначения; 7) ввести плазму, обогащенную АТ-III  |
| Аценокумарол (синкумар)     | 1) Анорексия, тошнота, рвота и диарея; 2) поражение кожи—пурпура, уртикарии, некрозы кожи, алоpecia; 3) геморрагии (в 2—4% случаев) на слизистых оболочках, кожные, желудочно-кишечные (чаще всего) и из мочеполового тракта (часто асимптоматическая гематурия); церебральные (редко), легочные, ретроперитонеальные; 4) острая почечная недостаточность  | 1—2, 4) Отмена препарата; 3) витамин К <sub>1</sub> в/в и отмена препарата   |
| Фениндион (фенилин)         | Изъязвления в полости рта<br>ПД то же, что при лечении кумариновыми коагулянтами   | Отмена препарата<br>То же  |
| Стрептокиназа, фибринолизин | Лейкопения, агранулоцитоз, сыпь, паралич аккомодации, изъязвления в полости рта, гепатит, диарея; нефропатия (аллергический интерстициальный нефрит); красно-оранжевое окрашивание мочи  |  |
| Стрептодеказа               | 1) Геморрагии в 30% случаев вплоть до летальных геморрагий (3%); 2) пирогенная реакция; 3) аллергические реакции (при повторных введениях с интервалом 3—4 нед) в виде уртикарной сыпи, озноба, диареи, бронхиальной астмы, коллапса; 4) снижение АД при быстром в/в введении; 5) головная боль, болезненность в грудной области, тошнота; 6) фрагментация тромба особенно при тромбозе венных тромбозов с развитием легочной тромбоэмболии (2—4%) | 1) Отмена препаратов; 2) промедол в/в, димедрол, супрастин; 3) отмена препаратов: аминокапроновая кислота в/в—100 мл 5% раствора; 4) уменьшение скорости в/в введения; 5—6) отмена препарата |
|                             | 1) В первые 6 ч учащение сердечных сокращений, снижение АД (обычно не более чем на 15%); 2) пирогенность; 3) фрагментация тромба, особенно при тромбозе венных тромбозов   | 1,2) Наблюдение; 3) назначать антикоагулянты   |



| Лекарственное средство    | Побочное действие (ПД)   | Способ профилактики и лечения   |
|---------------------------|--|---|
| Ацетилсалициловая кислота | Диспепсические расстройства, желудочно-кишечные кровотечения; развитие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки; анемия; аллергические реакции (кожные, бронхоспазм, ангионевротический отек), глухота (в 0,3% — при приеме обычных и в 28% — таблеток пролонгированного действия); тератогенное действие; поражение печени | Отмена препарата  |
| Сульфинпиразон (антуран)  | 1) Диспепсические расстройства; 2) обострение подагры (в первые дни лечения); 3) анемия; 4) аллергические реакции; 5) приступы почечной колики (при кислой реакции мочи)   | 1,3,4) Отмена препарата; 5) обильное питье, гидрокарбонат натрия (до 7 г/сут) |

Продолжение

ПРИНЦИПЫ  
ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика заболеваний в изученной области возникла на стыке кардиологии и фармакологии. Определение особенностей течения заболевания, определение лекарственных средств, разработка на длительный период времени антигипертензивных, гипотензивных, гиполипидемических, гиполипидемических профилактических средств.

Для профилактики подходы к профилактике ологических заболеваний.

1. Дифференциальная профилактика высокого и низкого риска, требующего длительного лечения, возможности оценки выраженного волевого пертензивной ации формы и стабильности.

2. Медикаментозная профилактика, исходя из длительного и длительного периода превышения над нормальными значениями гипотензивной профилактики углеводного обмена, токсичности, риска факторов, показателей общей смертности.

3. Медикаментозная профилактика, только на основании, аритмичности.



## Глава XIV

# ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ (ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

Профилактическая фармакология является новым направлением в изучении и применении кардиологических средств. Она возникла на стыке клинической фармакологии, клинической кардиологии и популяционных исследований. Главная цель научных профилактических фармакологических исследований — определение особенностей и закономерностей длительного применения лекарственных средств в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Основная практическая задача — разработка научно обоснованных рекомендаций по выбору и длительному применению кардиологических препаратов, в частности антигипертензивных, антиангинальных, антиаритмических, гиполипидемических и др. для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Для профилактической фармакологии характерен системный подход к проблеме изучения и практического применения кардиологических препаратов в длительной медикаментозной профилактике.

1. Дифференцированный подход к медикаментозной профилактике исходит из разделения больных на группы высокого и низкого риска; выделения специфического фактора, требующего длительного применения медикаментозных средств; возможности не только качественной, но и количественной оценки выраженности фактора, на который направлено медикаментозное воздействие. Например, характер длительной антигипертензивной профилактики зависит не только от дифференциации формы АГ (ГБ или симптоматические АГ), но от величины и стабильности АГ.

2. Медикаментозная профилактика должна планироваться, исходя из предварительного анализа ожидаемого положительного и возможного нежелательного эффекта намечаемого длительного применения лекарств. Только в случаях значительного превышения ожидаемого положительного влияния препарата над нежелательным можно приступать к длительной медикаментозной профилактике. Например, следует учитывать: а) вызывает ли антигипертензивное средство нарушение липидного и углеводного обмена, так как дислипидотендеция и нарушенная толерантность к углеводам являются самостоятельными факторами риска ИБС; б) как влияет лекарство не только на избранный фактор воздействия, но и на здоровье больного в целом, на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, общей смертности населения.

3. Медикаментозная профилактика направлена не только на борьбу (контроль) с каким-то фактором (АГ, стенокардия, аритмия и т. д.), но ставит своей задачей поддержание



высокого уровня «качества жизни», т. е. сохранение и повышение трудоспособности, оптимального психического, психологического статуса, функционального сохранения сексуальной сферы и т. д. Например, антигипертензивная профилактика должна учитывать профессиональные требования больного, необходимость концентрации внимания (у летчиков, шоферов) и т. д.

4. Выбор препарата для длительной медикаментозной профилактики начинается: а) с предварительного дифференцированного подхода, основанного на групповом анализе больных с данным заболеванием, факторов риска; б) анализа значимости каждого фактора для профилактики; в) учета предшествующей терапии (медикаментозного анамнеза); г) анализа эффективности и побочных свойств препарата. В результате такого анализа выбирают не только конкретный препарат, но эффективную дозу, оптимальную схему применения, в том числе и комбинации с другими препаратами. Важно объективизировать начальный и последующий эффекты избранного препарата с помощью велоэргометров до и после приема антиангинальных средств; фармакодинамического исследования с нагрузочными тестами при приеме гипотензивных, антиаритмических средств; изучения липидного спектра крови при назначении гиполипидемических средств и т. д. Необходим учет и особенностей фармакокинетики препаратов, особенно у пожилых людей. Например, для фармакокинетики лекарств у пожилых людей характерны: больший период полувыведения лекарств; более высокая концентрация препарата, чем у лиц среднего возраста при одной и той же дозе; нарушение процессов окислительного метаболизма ряда лекарств в печени; значительные индивидуальные трудно предсказуемые колебания фармакокинетических препаратов; узкий диапазон терапевтических концентраций (дигоксин и др.); повышенная чувствительность к некоторым препаратам (дигоксину и др.).

5. Медикаментозная профилактика должна быть контролируемой: в первые 2 мес осмотр не реже 1 раза в 2 нед, далее через каждые  $1\frac{1}{2}$ —3 мес при стабильном состоянии больного. Задача врача—следить за эффективностью и безопасностью длительной терапии, правильностью выполнения больным назначенного режима приема лекарств. В этой связи необходимо учитывать: а) возможность кумуляции препарата в организме с развитием тяжелых осложнений, т. е. необходима своевременная коррекция дозы; б) развитие толерантности к препарату, т. е. снижение или полное исчезновение эффекта, что требует изменения дозы, схемы применения препарата либо замены его на другой препарат; в) развитие синдрома отмены при резком прекращении приема препарата (самостоятельно больным либо по указанию врача), например, при лечении  $\beta$ -адреноблокаторами, клонидином и др. Поэтому необходима постепенная отмена препарата. Важно обеспечить больного лекарством на ближайшие 2 нед, чтобы избежать резкой отмены из-за внезапного дефицита препарата в аптечной сети; г) снижение эффекта препарата в связи с естественным прогрессированием заболевания (атеросклероза коронарных артерий, почечных артерий и т. д.). В этих случаях нужно либо увеличить дозу, частоту приема препарата, либо перейти к другому препарату, комбинации средств, либо ввиду



неэффективности медикаментозных средств решить вопрос о целесообразности хирургического лечения и других специальных вмешательств.

6. Приверженность больного к медикаментозной профилактике является одной из причин успеха или неэффективности профилактики. Под приверженностью больного в широком смысле понимают степень, с которой поведение больного в отношении приема лекарств, соблюдение диеты или изменения ряда привычек образа жизни совпадает с предписанием (рекомендацией) врача. Приверженность больного к длительной медикаментозной профилактике колеблется в широких пределах и в среднем составляет 50%. Достижение эффекта, в частности нормализации КД, еще не является критерием для оценки приверженности. Например, среди больных АГ, у которых АД нормализовалось, около 40% не имели достаточно хорошей приверженности к лечению, что выявляется при подсчете таблеток препарата, действительно принятых больными. Для оценки приверженности больного к лекарственной профилактике можно использовать следующие методы: а) опрос больных по специальным анкетам; б) анализ рецептов; в) подсчет таблеток; г) анализы мочи на содержание лекарств или их метаболитов; д) комплексные методы.

Опрос больных обычно не дает надежных результатов; больные преувеличивают свою приверженность лечению, но иногда отмечается корреляция данных опроса с эффектом антигипертензивной профилактики, если опрос сочетать с контрольными измерениями АД. Анализ выписанных рецептов также ненадежен, так как больные часто не выкупают рецепт в аптеке, а полученное лекарство не всегда принимают. Подсчет таблеток, оставшихся в конвалюте ко времени посещения больным врача с учетом времени выписывания лекарств и прошедшего срока лечения, является объективным методом (если больной не забывает принести конвалюту в кабинет к врачу). Анализ мочи или других биологических жидкостей на содержание лекарства или его метаболитов является достаточно точным, но сложным и дорогим методом, а потому недоступным для широкого применения.

Сниженная приверженность больных к лечению зависит от следующих факторов: а) профессионального — лица физического труда в 3 раза чаще имеют плохую приверженность по сравнению с лицами умственного труда; б) регулярности посещения врача — чаще плохая приверженность среди нерегулярно посещающих врача; в) курения и потребления алкоголя — чаще сочетается с плохой приверженностью; г) количества одновременно назначенных лекарств: более 3 и особенно у больных старших возрастов чаще приводит к плохой приверженности. Но у больных с легким течением заболевания даже при назначении одного препарата приверженность лечению может быть низкой; д) больные, получающие лекарства длительно (2—5 лет), имеют приверженность ниже, чем принимающие препараты менее 2 лет.

На основании оценки приверженности лечению можно выделить следующие группы больных, принимающих длительно, например, антигипертензивные средства [по Enlund H., 1982]:

— регулярно все предписанные препараты — 4%;



— слишком много таблеток — 12% (отдельно следует выделить случаи, когда больной, несмотря на рекомендуемое врачом уменьшение таблеток в день, продолжает прием лекарства в прежней дозе);

— по-разному принимающие отдельно назначенные таблетки, но с общим балансом в сторону большего количества — 8%;

— слишком мало таблеток — 59%;

— по-разному принимающие назначенные препараты, но с общим балансом в сторону снижения — 17%.

Короткое пребывание в больнице обычно не влияет на приверженность к лекарствам в популяции в целом.

Повышение приверженности населения к медикаментозной профилактике может быть достигнуто путем: а) улучшения информированности больных о лекарствах (беседы о значении для профилактики заболеваний лекарств, ознакомление с правильным приемом разовых и суточных доз); б) регулярного контроля врача за эффективностью и безопасностью лечения, так как несоблюдение режима лечения зависит от субъективного отношения больного к эффекту и безопасности препарата; в) более активного участия в медикаментозной профилактике медицинских сестер, родственников, фармацевтов аптек; г) использования специальных календарей — дозаторов, ящичков — дозаторов, содержащих ячейки для приема на каждый день, неделю и т. п.

7. Комбинация лекарственных препаратов в медикаментозной профилактике часто бывает необходимой, однако следует стремиться строго обосновывать применение нескольких препаратов.

Нежелательное фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие составных частей комбинации может существенно повлиять как на эффективность, так и безопасность медикаментозной профилактики. Применение фиксированных комбинированных препаратов представляется удобным для больного. Однако не следует недооценивать их недостатки: не всегда потребность в увеличении дозировки одного препарата требует увеличения дозировки других составных частей комбинации, в то же время изменения дозировок неизбежны при длительной профилактике; побочные эффекты одного препарата не всегда уравновешиваются эффектом другого; один или несколько препаратов из состава комбинированной таблетки могут оказаться ненужными или даже небезвредными для больного, принимающего длительно «модный» препарат. Следовательно, признавая ряд полезных сторон фиксированных комбинированных препаратов для медикаментозной профилактики, следует относиться не только дифференцированно, но и с определенной осторожностью к их применению, не допуская нередко шаблонного назначения.

8. Медикаментозная профилактика должна быть, с одной стороны, достаточно *стабильной и продолжительной*, а с другой — *гибкой*, т. е. при условии постоянного врачебного контроля необходимо вовремя изменять дозировку, присоединять другой препарат, а при достигнутом успехе стремиться уменьшить дозу и желателно временно отменить лекарства при стойкой нормализации состояния больного.

9. Длительное применение лекарств должно быть



приемлемым для больных, в том числе с экономической точки зрения. Если больной вынужден длительно выкупать дорогостоящий препарат, то это не может не сказаться на его приверженности к лечению. Для определенных групп населения, особенно при профилактике на организованных популяциях, следует предусмотреть возможность бесплатного назначения лекарств.

10. Адекватная медикаментозная профилактика является необходимым элементом системы диспансеризации населения. С ее учетом должна определяться потребность района, города, страны в соответствующих кардиологических препаратах.

11. Медикаментозная профилактика может быть успешной, если она сочетается с немедикаментозными мероприятиями: изменением питания; борьбой с вредными привычками (курением, потреблением алкоголя, малой физической активностью), с урегулированием режима труда и отдыха.



## МЕТОД ПАРНЫХ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЙ \*

Применение метода парных велоэргометрий (ВЭМ) является новым подходом к объективизации эффекта антиангинального препарата у больных ИБС. Переносимость большим физической нагрузки может быть разной в различные дни. Метод парных ВЭМ заключается в проведении двух физических нагрузок для определения эффекта антиангинального препарата в один и тот же день до и после применения разовой дозы исследуемого препарата.

**Показания.** Парные ВЭМ-нагрузки для подбора антиангинальной терапии можно проводить у больных со стабильной стенокардией напряжения I—III функционального класса (по классификации Канадской ассоциации кардиологов).

### Противопоказания.

1. Нестабильная стенокардия.
2. Выраженная недостаточность кровообращения.
3. Инфаркт миокарда, перенесенный менее чем 6 мес тому назад.
4. Аневризма сердца и аорты.
5. Врожденные пороки сердца и приобретенные клапанные пороки сердца.
6. Противопоказания, определяемые на ЭКГ, снятой в покое:
  - а) ранние желудочковые экстрасистолы ( $R$  на  $T$ );
  - б) частые желудочковые экстрасистолы ( $>10\%$  сердечных сокращений);
  - в) политопные желудочковые экстрасистолы;
  - г) парные желудочковые экстрасистолы;
  - д) суправентрикулярная и желудочковая тахикардия;
  - е) синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений — ЧСС  $>100$  уд/мин);
  - ж) парасистолия;
  - з) мерцание и трепетание предсердий;
  - и) атриовентрикулярная блокада II и III степени, блокада левой и правой ножек пучка Гиса.
  - к) синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта;
  - л) депрессия сегмента  $ST$  горизонтального или косонисходящего типа более чем на 1 мм.
7. Повышение артериального давления (АД) систолического до 200 мм рт. ст. либо диастолического до 110 мм рт. ст.
8. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, в том числе преходящее.

\* Подготовлено сотрудниками отдела профилактической фармакологии Института профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического центра АМН СССР.



9. Эпилепсия, психические и другие заболевания, затрудняющие контакт с больным (потеря слуха, зрения и т. д.).
10. Дефекты опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению ВЭМ.
11. Высокая степень близорукости, глаукома.
12. Тромбофлебит или эмболия сосудов в анамнезе.
13. Тяжелые сопутствующие заболевания, лихорадочные состояния.

**Методика проведения.** Требования к нагрузочным пробам для оценки эффективности антиангинальных препаратов у больного ИБС несколько отличаются от требований к диагностическим физическим нагрузкам. В первую очередь такие нагрузки должны быть хорошо воспроизводимыми и не особенно утомительными для больного, поскольку требуется их повторение в течение суток.

Перед проведением физической нагрузки обязательно регистрируется ЭКГ в 12 стандартных отведениях по Wilson. Для регистрации ЭКГ во время нагрузки необходим прибор, обладающий достаточной помехоустойчивостью. ЭКГ во время нагрузки записывают минимум в одном из отведений  $V_4 - V_6$  в конце каждой минуты нагрузки и в течение 6 мин после ее прекращения. Необходимо также записывать ЭКГ непосредственно в момент прекращения нагрузки. Контроль за ритмом сердца осуществляется по осциллоскопу. АД регистрируется в конце каждой минуты нагрузки и в течение 6 мин после ее прекращения.

При резком снижении АД после нагрузки (ниже цифр, зарегистрированных до ее начала), появлении слабости, головокружения больному необходимо придать горизонтальное положение, приподнять ноги.

Комната, где проводятся физические нагрузки, должна быть оснащена всем необходимым для проведения реанимационных мероприятий. Все сотрудники, участвующие в исследовании, должны пройти специальную подготовку по методике проведения нагрузочных тестов и технике выполнения реанимации.

В проведении парных ВЭМ можно выделить следующие этапы: I — подготовительный этап, когда проводится диагностическая ВЭМ, подбирается контрольная ВЭМ и оценивается ее воспроизводимость; II — оценка эффективности препарата с помощью исходной контрольной и повторных ВЭМ после приема препарата; III — парные ВЭМ-тесты для определения эффективности препарата при его регулярном приеме.

**I. Подготовительный этап.** Показано, что нагрузки лучше всего воспроизводятся и хорошо переносятся больными в том случае, если их продолжительность от 3 до 6 мин. Чтобы подобрать схему для такой нагрузки, первоначально всем больным проводят стандартную диагностическую ступенчатую нагрузку, начиная с минимальной мощности. Для этой нагрузки выделяется один день. Если такая нагрузка проводится на велоэргометре, ее начальная мощность должна составлять не более 30 Вт, а для тяжелых больных не более 15 Вт. Затем каждые 3 мин мощность нагрузки увеличивают на 25—30 Вт. Нагрузка заканчивается при достижении стандартных критериев ее прекращения (см. ниже). Руководствуясь данными диагности-



ческой нагрузки, контрольную нагрузку при парных ВЭМ для оценки эффективности препарата проводят в течение 3—6 мин. Для этого контрольную нагрузку начинают со ступени, предшествующей той, на которой была прекращена диагностическая нагрузка.

Например, если диагностическая нагрузка была прекращена при мощности 60 Вт, то в день оценки препарата первую ВЭМ (исходную контрольную нагрузку) начинают с мощности в 30 Вт; если при мощности 90 Вт—с 60 Вт и т. д. Контрольную нагрузку проводят в одно и то же время суток, не ранее чем через 2 ч после приема пищи.

Необходимо учитывать, что переносимость первой, а иногда и второй контрольной диагностической нагрузки нередко ниже, чем в дальнейшем при повторном проведении, поэтому больному необходимо провести минимум две нагрузки, прежде чем приступить к оценке эффективности антиангинального препарата с помощью парного велоэргометрического исследования.

За неделю до проведения парных нагрузочных тестов больным следует отменить все антиангинальные препараты, за исключением нитроглицерина для сублингвального приема.

**II. Оценка эффективности разовой дозы препарата.** В день исследования проводят контрольную нагрузку. Повторную нагрузку проводят в то время, когда ожидается максимальный эффект после приема разовой дозы препарата (см. ниже). Ее начинают с той же мощности, что и контрольную нагрузку. Критерии прекращения обеих нагрузок—до и после приема препарата—должны быть строго одинаковыми, ибо только в этом случае можно судить об эффективности препарата по увеличению переносимости нагрузки на фоне его действия.

**Критерии прекращения нагрузок.** У больных стабильной стенокардией напряжением критерием прекращения нагрузки должен служить типичный для больного приступ стенокардии в сочетании с депрессией сегмента ST горизонтального типа на 1—2 мм на расстоянии 0,08 с от точки j. Возможно проведение исследований и у больных без депрессии сегмента ST при физической нагрузке. Однако у таких больных диагноз должен быть обязательно подтвержден другими методами исследования (коронарография) либо достоверными электрокардиографическими признаками ранее перенесенного инфаркта миокарда (см. критерии Миннесотского кода 1—1, 1—2). Проведение парных ВЭМ у больных с сомнительным диагнозом стенокардии напряжением не оправдано. У больных со стенокардией напряжением без депрессии сегмента ST при нагрузке особое внимание должно быть уделено четкой классификации болевого синдрома с тем, чтобы прекращать нагрузку всегда при одних и тех же ощущениях. Рекомендуются трехбалльная система обозначения выраженности стенокардии: 1 балл—слабый (+) приступ стенокардии, не требующий прекращения нагрузки; 2 балла—приступ, требующий прекращения нагрузки или замедления ее темпа (++); 3 балла—сильный приступ, требующий приема нитроглицерина (+++).

Естественно, нагрузка должна быть немедленно прекращена и при появлении других признаков ее непереносимости: частой



желудочковой экстрасистолии ( $>10\%$ ), ранних экстрасистол (типа R на T), пароксизмов суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, трепетания, мерцания предсердий, снижения АД во время нагрузки на 20 мм рт. ст. и отсутствие нарастания АД при переходе на следующую ступень, появление слабости, головокружения, усталости. В таких случаях подбор антиангинальной терапии с помощью повторных нагрузочных тестов противопоказан.

Оценка эффективности разовой дозы препарата (общие подходы). Эффективность того или иного препарата оценивают, сравнивая результаты двух парных нагрузок: 1-й ВЭМ, контрольной, и 2-й последующей ВЭМ на фоне действия препарата. Как указывалось выше, продолжительность контрольной нагрузки должна быть примерно одинаковой — от 3 до 6 мин. Эффект препарата удобнее оценивать по разнице в продолжительности нагрузки после приема дозы препарата в сравнении с контрольной нагрузкой. *Препарат можно считать эффективным лишь в том случае, если после его приема продолжительность нагрузки увеличивается не менее чем на 2 мин.*

Необходимо подчеркнуть, что результаты двух нагрузок — контрольной и на фоне действия препарата — сравнивают по идентичным критериям их прекращения: депрессия сегмента ST, равная 1—1,5 мм, и типичный приступ стенокардии (++). Если нагрузки были прекращены при различных величинах депрессии сегмента ST или различной выраженности типичного болевого синдрома (приступ стенокардии), то при анализе протокола двух исследований ретроспективно следует найти временной интервал (минуты) сравниваемых нагрузочных проб, когда впервые отмечен идентичный уровень депрессии сегмента ST, т. е. сравниваются такие уровни нагрузки при двух ВЭМ, которые: а) отличаются между собой по уровню депрессии сегмента ST не более чем на 0,5 мм, причем величина депрессии сегмента ST составляет не менее 1 мм в обоих тестах в сочетании с приступом стенокардии различной выраженности (+ или ++, см. Пример 1); б) отличаются между собой по уровню депрессии сегмента ST не более чем на 0,5 мм с величиной депрессии сегмента ST, составляющей не менее 1 мм в обоих тестах, без приступа стенокардии при проведении одного или обоих тестов (см. Пример 2). При этом на каждом уровне нагрузки депрессия сегмента ST вычисляется как средняя величина из 3 последовательных комплексов (например, с депрессией сегмента ST в 0,5 или 1, или 1,5 мм или со стенокардией в 1 или 2 балла) и рассчитывается продолжительность обеих нагрузок до достижения идентичного уровня ишемии миокарда для обеих нагрузок (см. примеры оценки эффекта разовой дозы препарата).

Если при проведении повторной нагрузки, например, депрессия сегмента ST или стенокардия вообще не возникли (вследствие высокой эффективности препарата) и нагрузка была прекращена из-за усталости, тогда для отыскания сопоставимых уровней обеих нагрузок следует в контрольной нагрузке по протоколам исследований ретроспективно определить максимальный уровень нагрузки, предшествующий появлению депрессии сегмента ST (или стенокардии). В дальнейшем при определении эффекта препарата рассчитывается разность в продолжительно-



сти обеих нагрузок (до и после приема препарата) до уровня, при котором депрессия сегмента *ST* (или стенокардия) еще не возникли (см. Пример 3).

В отдельных случаях максимальный уровень нагрузки, предшествующий депрессии, определяется и тогда, когда отсутствуют идентичные (сравниваемые по принятым критериям) уровни нагрузки; наличие или выраженность стенокардии при этом не учитываются.

Оценка действия антиангинального препарата после однократного приема. Практически всем больным со стенокардией можно подобрать эффективные препараты: нитраты, либо антагонисты кальция, либо  $\beta$ -адреноблокаторы. На максимуме действия разовой дозы препарата иногда не удается зарегистрировать достаточного антиангинального эффекта (прирост продолжительности нагрузки менее чем на 120 с), тогда эта доза препарата признается неэффективной для данного больного и назначается или его большая доза, или другой препарат.

Определение частоты приема препарата. Для того чтобы оценить необходимую частоту приема препарата, в один день необходимо провести 3 нагрузки до и после разовой дозы препарата: контрольную, во время предполагаемого максимального эффекта дозы препарата, в период ожидаемого конца эффекта. Третью нагрузку можно проводить лишь в условиях кардиологического стационара. Если при 3-й ВЭМ отсутствует эффект препарата, то регулярный прием его надо назначать с интервалом, меньшим чем время, прошедшее после приема препарата до проведения 3-й нагрузки. Если же во время проведения 3-й нагрузки эффект препарата сохраняется, регулярный прием препарата назначается с интервалом, равным времени от приема препарата до проведения 3-й нагрузки или несколько большим.

Подбор препарата из 3 основных антиангинальных групп.

1. Нитраты. Максимум действия наступает в среднем через 50—60 мин после приема нитросорбида, сустака или других нитратов пролонгированного действия. Продолжительность их действия редко превышает 5—6 ч, в среднем составляет около 4 ч. Следовательно, после проведения контрольной ВЭМ и приема препарата повторные исследования можно провести через 1 ч и через 4 ч.

Относительно короткий период действия препарата делает необходимым его частый прием (3—6 раз в сутки) для поддержания эффекта на достаточном уровне. Рекомендуемые начальные дозы нитросорбида 10 мг, сустака 6,4 мг. При неэффективности начальных доз их увеличивают соответственно до 20 мг и 12,8 мг. Применение больших разовых доз нецелесообразно.

В связи с достаточно быстрым метаболизированием препарата в организме после однократного приема 10 мг нитросорбида, 6,4 мг сустака повторный парный ВЭМ-тест проводят через сутки, при удвоении доз этих препаратов — через 2 сут.

2. Бета-адреноблокаторы. Наиболее распространенным в нашей стране бета-адреноблокатором, оказывающим выраженное антиангинальное действие, является анаприлин (обзидан). Рекомендуемая для исследования первоначальная его доза 40 мг; при ее неэффективности — 80 мг. Следует подчер-



кнута, что примерно у 20% больных, несмотря на значительное урежение пульса в покое на 10—20 уд/мин, достаточного антиангинального действия не возникает. В связи с этим ориентация врача при подборе бета-адреноблокатора только на отрицательное хронотропное влияние без проведения пробы с физической нагрузкой может привести к недостаточному эффекту лечения.

Максимум действия анаприлина (обзидана) проявляется через 1½—2 ч, а продолжительность, как показывают последние исследования, зависит от дозы. При применении разовой дозы 40 мг продолжительность действия в среднем составляет 6 ч и препарат нужно принимать не реже 4 раз в сутки. Разовая доза 80 мг иногда позволяет увеличить этот интервал до 8 ч и препарат можно назначать 3 раза в сутки. После однократного приема препарата прежде чем проводить исследование другой дозы или другого препарата при помощи повторных парных ВЭМ необходимо сделать перерыв в течение 2 сут.

3. Антагонисты кальция. Наиболее часто применяемыми в нашей стране антагонистами кальция являются коринфар и финоптин (верапамил).

Рекомендуемыми первоначальными дозами этих препаратов при проведении нагрузочных тестов являются 20 мг коринфара и 80 мг верапамила. У большинства больных стенокардией II и III функциональных классов достаточного эффекта при применении 10 мг коринфара и 40 мг финоптина не отмечается, а в повседневной врачебной практике эти дозы нередко длительно назначают больным, несмотря на отсутствие их эффекта. Максимум действия препаратов в среднем наступает через 2 ч, выраженное ослабление эффекта при применении разовой дозы — через 6 ч. После однократного приема препарата в указанных дозах перед проведением парного велоэргометрического теста необходимо сделать 24-часовой перерыв.

Некоторые рекомендации при проведении парной ВЭМ. 1. Если препарат выбран врачом (по клиническим показателям) и в амбулаторных условиях нужно подтвердить его эффективность при объективном исследовании, то проводится один парный велоэргометрический тест в течение одного дня. Это занимает у врача не более 60—70 мин (каждая ВЭМ—30—35 мин.). Скрининг препаратов проводится в кардиологическом стационаре, для этого требуется 3—4 парных ВЭМ-теста в разные дни. Среднее число дней исследования 3—4 с интервалом в 1—2 дня.

2. Среднее число ВЭМ-тестов на больного в год при длительной контролируемой антиангинальной терапии — 2 контрольных однократных исследования, 1 парный ВЭМ-тест с избранным препаратом в первый день лечения или до лечения и 1 парный ВЭМ-тест в конце курса лечения, т. е. 2 парные ВЭМ в течение длительного лечения.

3. При отмене β-блокаторов, нитратов парные ВЭМ-тесты проводить не рекомендуется ввиду опасности осложнений.

4. Проводить парный ВЭМ-тест с 20 мг обзидана не рекомендуется, так как в большинстве случаев эта доза не дает достаточного антиангинального эффекта.

5. Эффективные дозы антиангинальных препаратов не могут быть подобраны при проведении парных ВЭМ-тестов в амбулаторных условиях у 1—5% больных; их подбирают в условиях



кардиологического стационара, так как в этих случаях необходимы либо значительные дозы препаратов, либо их комбинации.

10. При помощи предлагаемого метода можно подобрать эффективную комбинацию антиангинальных препаратов.

11. Парные ВЭМ-тесты можно проводить у больных стенокардией I—III—функционального класса. Для больных стенокардией IV функционального класса проведение парных ВЭМ-тестов не рекомендуется.

12. Протокол ВЭМ-исследования—см. *Примеры*.

13. Парные ВЭМ предпочтительно проводить в первую половину дня, но возможно и во вторую половину через 2—2½ после приема пищи.

Таким образом, при помощи парных нагрузочных тестов практический врач может объективно определить, эффективен ли подобранный им антиангинальный препарат, уточнить его оптимальную разовую дозу, при необходимости подобрать другой, более эффективный, препарат, выбрать схему назначения лекарства и проконтролировать результаты длительного лечения.

Все это способствует более эффективному и безопасному длительному лечению больных со стенокардией напряжения.

**Примеры оценки эффекта разовой дозы препарата, по данным парных ВЭМ по идентичным величинам депрессии сегмента ST при ВЭМ**

Пример 1.

| Продолжительность нагрузки, мин | Мощность, Вт | Контрольная ВЭМ |    | ВЭМ после приема препарата |    |
|---------------------------------|--------------|-----------------|----|----------------------------|----|
|                                 |              | ↓ ST            | CH | ↓ ST                       | CH |
| 1                               | 30           | 0               | —  | 0                          | —  |
| 2                               | 30           | 0               | —  | 0                          | —  |
| 3                               | 30           | 0               | —  | 0                          | —  |
| 4                               | 60           | 0,5             | +  | 0,5                        | —  |
| 5                               | 60           | 1               | ++ | 0,5                        | —  |
| 6                               | 60           | —               |    | 1                          | +  |
| 7                               | 90           | —               |    | 1,5                        | ++ |

Условные обозначения: ↓ ST—депрессия сегмента ST (мм); CH—выраженность стенокардии; + появление боли; ++ боль, требующая прекращения движения; в рамках—идентичные уровни.

Критерий прекращения обеих ВЭМ—приступ стенокардии в сочетании с депрессией сегмента ST ≥ 1 мм.

Общая продолжительность контрольной ВЭМ 5 мин; общая продолжительность ВЭМ после приема препарата 7 мин. Разница в общей продолжительности обеих ВЭМ равна 2 мин.

Продолжительность контрольной ВЭМ до достижения депрессии сегмента ST (1 мм) равна 5 мин; продолжительность ВЭМ после приема препарата до достижения идентичной депрессии сегмента ST (1 мм) составляет 6 мин. Разница в продолжительности обеих ВЭМ до достижения идентичной депрессии сегмента ST составляет 6—5=1 мин.

Вывод: препарат неэффективен.



### Пример 2.

| Продолжи-<br>тельность<br>нагрузки, мин | Мощность,<br>Вт | Контрольная<br>ВЭМ |    | ВЭМ после приема<br>препарата |    |
|---|-----------------|--------------------|----|-------------------------------|----|
|   |                 | ↓ ST               | CH | ↓ ST                          | CH |
| 1                                       | 60              | 0                  | —  | 0                             | —  |
| 2                                       | 60              | 0                  | —  | 0                             | —  |
| 3                                       | 60              | 0                  | —  | 0                             | —  |
| 4                                       | 90              | 0,5                | —  | 0                             | —  |
| 5                                       | 90              | 1                  | +  | 0,5                           | —  |
| 6                                       | 90              | 2                  | ++ | 0,5                           | —  |
| 7                                       | 120             | —                  | —  | 1                             | —  |

Критерий прекращения 1-й ВЭМ — приступ стенокардии в сочетании с депрессией сегмента ST 2 мм; причина прекращения 2-й ВЭМ — депрессия сегмента ST, равная 1 мм.

Идентичный уровень депрессии сегмента ST для обеих ВЭМ 1 мм. Продолжительность контрольной ВЭМ до достижения идентичной депрессии сегмента ST (1 мм) 5 мин. Продолжительность ВЭМ после приема препарата до достижения идентичной депрессии сегмента ST (1 мм) 7 мин. Разница в продолжительности обеих ВЭМ до достижения идентичной депрессии сегмента ST (1 мм) составляет  $7 - 5 = 2$  мин.

Вывод: препарат эффективен.

### Пример 3.

| Продолжи-<br>тельность<br>нагрузки, мин | Мощность,<br>Вт | Контрольная<br>ВЭМ |    | ВЭМ после приема<br>препарата |    |
|---|-----------------|--------------------|----|-------------------------------|----|
|   |                 | ↓ ST               | CH | ↓ ST                          | CH |
| 1                                       | 60              | 0                  | —  | 0                             | —  |
| 2                                       | 60              | 0                  | —  | 0                             | —  |
| 3                                       | 60              | 0                  | —  | 0                             | —  |
| 4                                       | 90              | 1                  | +  | 0                             | —  |
| 5                                       | 90              | 1,5                | ++ | 0                             | —  |

Критерий прекращения контрольной ВЭМ — приступ стенокардии в сочетании с депрессией сегмента ST; критерий прекращения ВЭМ после приема препарата — усталость при отсутствии приступа стенокардии. Разница в общей продолжительности обеих ВЭМ составляет  $5 - 5 = 0$ .

Идентичный уровень ишемии миокарда для обеих ВЭМ в данном случае — последняя минута ВЭМ, при которой депрессия сегмента ST равна нулю. Продолжительность контрольной ВЭМ до достижения этого уровня 3 мин, а после приема препарата 5 мин. Разница в продолжительности обеих ВЭМ до достижения идентичных критериев ишемии миокарда составляет  $5 - 3 = 2$  мин.

Вывод: препарат эффективен.



## УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Авелизин см. *Стрептокиназа*  
 Адалат см. *Нифедипин*  
 Адельфан 200  
 — Эзидрекс 200  
 — К 200  
 Адреналин 146  
 — побочное действие 340  
 $\alpha$ -Адреноблокаторы 171  
 $\beta$ -Адреноблокаторы 61, 62, 76, 93, 99, 174  
 Аймалин 98, 107, 128, 134  
 — побочное действие 327  
 Алинидин 222  
 Аллапинин 118  
 — побочное действие 329  
 Альдакто-сальтуцин 200  
 Альдактон см. *Спиронолактон*  
 Альдомет см. *Метилдофа*  
 Амилорид 247  
 — побочное действие 339  
 Аминокардил см. *Эуфиллин*  
 Аминофиллин см. *Эуфиллин*  
 Амиодарон 74, 99, 122, 123, 128, 134  
 — взаимодействие 304  
 — побочное действие 322  
 Амрион 220, 250  
 — взаимодействие 307  
 — побочное действие 334  
 Анаболические средства 78, 252  
 Анаприлин см. *Пропранолол*  
 Ангинин см. *Пармидин*  
 Ангиотензин II 195  
 Ангиотензинамид 276, см. также *Ангиотензин II*  
 Антагонисты 14  
 — кальция 55, 189  
 Антиангинальные средства, выбор оптимальной комбинации 90  
 Антиаритмические средства 97  
 — аритмогенный эффект 149  
 — группа I 97, 98  
 — Ia 97, 98  
 — Ib 97, 98, 108  
 — Iv 97  
 — II 98, 112  
 — III 98, 120  
 — IV 98, 121  
 — V 98, 124  
 — дифференцированное назначение 126  
 Антибрадикининового действия средства 80  
 Антигипоксанты 77  
 Антикоагулянты 283  
 — взаимодействие 309  
 Антитромбоцитарные средства 292  
 Антифомсилан 269  
 Антуран см. *Сульфинпиразон*  
 Апрессин 184  
 Апрессолин см. *Апрессин*  
 Апринидин 136  
 AR-L-115 250  
 Арахиден 158  
 Арфонад 199, 203, 267  
 — побочное действие 336  
 Аспаркам 110  
 Аспирин см. *Ацетилсалициловая кислота*  
 Атенол см. *Атенолол*  
 Атенолол 72, 178  
 — побочное действие 334  
 Атромид см. *Клофибрат*  
 АТФ 251  
 Ацебуталол 73  
 Ацедоксин см. *Ацетилдигитоксин*  
 Аценокумарол 286  
 — побочное действие 341  
 Ацетазоламид 238 см. также *Диакارب*  
 — побочное действие 337  
 Ацетилдигитоксин 226, 232  
 Ацетил-прокаинамид, побочное действие 326  
 Ацетилсалициловая кислота 292  
 — побочное действие 342  
 Ациланид см. *Ацетилдигитоксин*  
 Безалип 151  
 Безофибрат 151  
 Бендрометназид 190  
 Бензогексоний 167, 267



— побочное действие 336  
 Бепридил 56  
 Беталок см. Метопролол  
 Бетапрессин см. Пенбутолол  
 Биодоступность см. Биосвоя-  
 емость  
 Биосвояемость 9  
 — абсолютная 9  
 — относительная 10  
 Бирезид 200  
 Бретилян см. Бретилия тозилат  
 Бретилия тозилат 99, 121  
 — побочное действие 329  
 Бризерин 200  
 Бриналидикс см. Клопамид  
 Бринердин 174, 200  
 — побочное действие 339  
 BS100-141 165  
 Буметанид 190, 239  
 — побочное действие 338  
 Буринекс см. Буметанид  
 Бутизид 190

**Вазодилататоры** 183  
 — артериоларные 183  
 — и венозные 186  
 — венозные 189  
 — при артериальной гипертензии 183  
 — отеке легких 267  
 — хронической недостаточности кровообращения 248  
 Васкардин см. Нитросорбид  
 Верапамил 56, 99, 124, 128, 132, 134  
 — взаимодействие 299  
 — побочное действие 321  
 Верошпирон см. Спиронолактон  
 Ветрен см. Гепарин  
 Взаимодействие лекарств, последствия клинические 297  
 — фармакодинамическое 297  
 — фармакокинетическое 295  
 Винкамин 198  
 Винкапан 198  
 Винкаторн 198  
 Вискен см. Пиндолол  
 Витамин В<sub>3</sub> см. Никотиновая кислота  
 Витамин РР см. Никотиновая кислота

Галоперидол 266  
 — побочное действие 340  
 Галофен см. Галоперидол  
 Ганглиоблокаторы 167  
 Гемитон см. Клофелин  
 Гемфиброзил 154  
 Генофиллин см. Эуфиллин  
 Гепарин 283  
 — взаимодействие 310

— побочное действие 340  
 Гиалуронидаза 90  
 Гигроний 267  
 Гигротон см. Оксодолин  
 Гидралазин 183, 184, 221, 249  
 см. также Апрессин  
 — взаимодействие 307  
 — побочное действие 335  
 Гидрокортизон при отеке легких 267, 268  
 Гидрохлортиазид 190, 242  
 — побочное действие 338  
 Гилуритмал см. Аймалин  
 Гиперстат см. Диазоксид  
 Гипертензин см. Ангиотензин-амид  
 Гиполипидемические средства 150  
 — дифференцированное назначение 154, 155  
 Гипотензивные средства 161  
 — возможные комбинации 214  
 — в профилактике артериальной гипертензии, оценка эффективности 217  
 — назначение в зависимости от активности ренина 211  
 — типа гемодинамики 211  
 — причины неэффективности 216  
 Гипотиазид см. Гидрохлортиазид  
 Гликозиды сердечные см. Сердечные гликозиды  
 Глио-сиз 78  
 Глио-6 78  
 — взаимодействие 300  
 Глюкагон 277  
 — побочное действие 340  
 Гуанетидина сульфат 170  
 — взаимодействие 306  
 — побочное действие 333  
 Гуанфацин 161, 162, 165  
 — побочное действие 332

Д-2343 198  
 Д-600 56  
 Дазоксибен 292  
 Дайтек см. Триамтерен  
 Данилон см. Фениндион  
 Девинкан 198  
 Дека-дураболин см. Ретаболил  
 Депрессан см. Апрессин  
 Диазоксид 183, 185  
 — побочное действие 335  
 Диакарб 238  
 Дианобол см. Метандростенолон  
 Дициллин см. Эуфиллин  
 Дибазол 199



Дигидроэргокристин 174, 200  
 Дигитоксин 226, 229  
 Дигоксин 128, 130, 132, 226, 230  
 Диголан см. Дигоксин  
 Дизопирамид 98, 105, 130  
 — побочное действие 326  
 Дилкоран-80 см. Эринит  
 Дилтиазем 56, 60, 124  
 Димедрол 268  
 Динаприн см. Имипрамин  
 Динитросорбидолонг 48  
 Диоран см. Калия оротат  
 Дипиридамол 53, 93, 222, 293  
 — побочное действие 321  
 Диуретики, гемодинамический эффект при сердечной недостаточности 221  
 — ингибиторы карбоангидразы 238  
 — калийсберегающие 193  
 — лечение гипертонической болезни 193  
 — — сердечной недостаточности 235  
 — механизм действия 235  
 — мощные 239  
 — осмотические 238  
 — петли Генле 192  
 — побочное действие 337  
 — слабые 245  
 — тиазидные 190  
 — — взаимодействие 307  
 — толерантность 237  
 — умеренные 242  
 — электролитные нарушения 236, 237, 262  
 Дифенилгидантоин 98, 118, 128, 136  
 — взаимодействие 302  
 — побочное действие 329  
 Дифенин см. Дифенилгидантоин  
 Добутамин 276  
 Допамин 275  
 — побочное действие 340  
 Допегит см. Метилдофа  
 Дофамин см. Допамин  
 Дроперидол 266  
 — побочное действие 340  
 Дротаверин см. Но-шпа  
 Дуотрате см. Эринит  
 Дураболон см. Нандролон фенил-пропионат

ZK-36374 292

Изадрин 274  
 Изобарин см. Гуанетидина сульфат  
 Изоланид см. Целанид  
 Изопреналин 162  
 Изопротеренол см. Изадрин

358

Изосорбида динитрат см. Нитросорбид, Динитросорбидолонг  
 Ильдамен см. Оксифедрин  
 Имизин см. Имипрамин  
 Имипрамин 111  
 — побочное действие 327  
 Индапамид 190  
 Индерал см. Пропранолол  
 Инозие-Ф см. Инозин  
 Инозин 80  
 Инокар см. Амрион  
 Интенкордин см. Карбокромен  
 Интенсаин см. Карбокромен  
 Исмелин см. Гуанетидина сульфат  
 Исорбид см. Нитросорбид

Йохимбин 162

Кабикиназа см. Стрептокиназа  
 Калий 98, 110  
 Калия канреонат 246  
 — — побочное действие 339  
 Калия оротат 79, 252  
 — — побочное действие 325  
 — хлорид 110, 128  
 — — побочное действие 327  
 Камфоний 168  
 Капотен см. Каптоприл  
 Каптоприл 196, 197, 222, 251 см. также Ангиотензин II  
 — взаимодействие 307  
 — побочное действие 339  
 Карбамид см. Мочевина  
 Карбокромен 53  
 — побочное действие 321  
 Карвазин см. Нитросорбид  
 Кардигин см. Дигитоксин  
 Кардиоквин см. Хинидина полигалактуронат  
 Кардитоксин см. Дигитоксин  
 L-Карнитин 90  
 Катапрессан см. Клофелин  
 Квемид см. Холестирамин  
 Квестран см. Холестирамин  
 Квинетазон 190  
 Квинидина сульфат см. Хинидин  
 Кетансерин 195, 222  
 Кислота никотиновая 152 см. Никотиновая кислота  
 Клиниум см. Лидофлазин  
 Клонидин 161, 162 см. также Клофелин  
 — побочное действие 331  
 Клопамид 190, 244  
 — побочное действие 338  
 Клофелин 163  
 — взаимодействие 305  
 — побочное действие, см. Клонидин, побочное действие  
 Клофибрат 151, 154, 293

Лабетолол 182  
 — побочное действие  
 Ланатозид С см.  
 Лантозид 226  
 Ласердил см. Ни  
 ЛБ-40 см. Пандо  
 Лекарственное на  
 Лекарственная ф  
 Лигнокан см. Т  
 Лидокаин 98, 112  
 — взаимодействие  
 — побочное дей  
 Лидофлазин 52,  
 — побочное дей  
 Линетол 158  
 Линимид см. Кл  
 Лопрезор см. М  
 Маннит 239  
 — побочное дей  
 — при отеке ле  
 Маннигол см. М  
 Мезагон 274  
 — побочное дей  
 Мексидин 115  
 — побочное дей  
 Мекситил см. М  
 Мелитрамид см.  
 Метандростенол  
 Метилдофа 161,  
 — взаимодействие  
 — побочное дей



— взаимодействие 304  
— побочное действие 330  
Компламин см. Ксантинола никотинат  
Корватон см. Молсидомин  
Коргард см. Надолол  
Коргликон 226, 233  
— при отеке легких 269  
Коргормон 251  
Корданум см. Талинолол  
Кордарон см. Амиодарон  
Кордилат см. Тетранитрит эритритила  
Коретал см. Окспренолол  
Коринфар см. Нифедипин  
Кородил см. Нитросорбид  
Коэнзим Q-10 90  
Креатинин-О-фосфат 90  
Кристепин 200  
Ксавин см. Ксантинола никотинат  
Ксантинола никотинат 50  
— — — побочное действие 320  
Ксикаин см. Лидокаин  
Ксилокаин см. Лидокаин  
Ксифамид 190  
Курантил см. Дипиридамо

Лабетолол 182  
— побочное действие 334  
Ланатозид С см. Целанид  
Лантозид 226  
Ласердил см. Нитросорбид  
ЛБ-46 см. Пиндолол  
Лекарственное название 8  
Лекарственная форма 8  
Лигнокаин см. Лидокаин  
Лидокаин 98, 112, 134, 136  
— взаимодействие 302  
— побочное действие 328  
Лидофлазин 52, 56, 222  
— побочное действие 320  
Линетол 158  
Липамид см. Клофибрат  
Лопрезор см. Метопролол

Маннит 239  
— побочное действие 337  
— при отеке легких 268  
Маннитол см. Маннит  
Мезатон 274  
— побочное действие 340  
Мезокаин 115  
Мексилетин 98, 116  
— побочное действие 328  
Мекситил см. Мексилетин  
Мелипрамин см. Имипрамин  
Метандростенолон 79  
Метилдофа 161, 165  
— взаимодействие 305  
— побочное действие 332

Метипранолол 180  
— побочное действие 334  
Метолазон 190  
Метоксамин 162  
Метопролол 73, 162, 179  
— побочное действие 333  
Метранил см. Эринит  
Мефрузид 190  
Мидамор см. Амилорид  
Милринон 250  
Миноксидил 183, 185, 249  
— взаимодействие 307  
— побочное действие 335  
Мнофедрин см. Оксифедрин  
Мисклерон см. Клофибрат  
МК-421 см. Эналаприл  
Молсидомин 54, 189  
— побочное действие 321  
— при хронической сердечной недостаточности 249  
Морицизин см. Этмозин  
Морфин 265  
— побочное действие 340  
Мочевина 238  
— побочное действие 337  
— при отеке легких 268  
MR-870 см. Амилорид

Н-93/26 см. Метопролол  
Навидрекс см. Циклометиазид  
Надолол 72, 181  
Налоксан 196  
Нандролон фенил-пропионат 79  
Наперстянка 223  
— пурпуровая 223  
— — — в порошке 232  
— ржавая 223  
— шерстистая 223  
— фармакодинамика 223  
— фармакокинетика 225  
Натрия нитропруссид 186, 249  
— — — взаимодействие 307  
— — — побочное действие 336  
— — — при отеке легких 267  
Неогилуритмал 107  
Неодикумарин 285  
Непатентованное название препарата 8  
Неробол 79, 252  
Нероболитл см. Нандролон фенил-пропионат  
Ниацин см. Никотиновая кислота  
Никотиновая кислота 152, 154  
— — — побочное действие 330  
Нимодипин 56  
Ниприд см. Натрия нитропруссид  
Нитраты, взаимодействие 299  
— гемодинамический эффект при сердечной недостаточности 221



— долгодействующие 45  
 — — побочное действие 320  
 Нитрендипин 56  
 Нитроглицерин 37, 189, 249  
 — мазь 43  
 — побочное действие 319  
 — раствор в масле 43  
 — — водный для внутривенного введения 45  
 — — спиртовой 40  
 — таблетки 40  
 Нитродерм 44  
 — побочное действие 319  
 Нитродиск см. *Нитродерм*  
 Нитродур см. *Нитродерм*  
 Нитро-мак 42  
 Нитронг 41  
 Нитропентон см. *Эринит*  
 Нитропруссид натрия см. *Натрия нитропруссид*  
 Нитросорбид 46  
 — взаимодействие 299  
 Нифедипин 56, 58, 124, 189, 221, 249  
 — побочное действие 321  
 Новодрин см. *Изадрин*  
 Новокаиnamид 98, 103, 128, 132, 134  
 — взаимодействие 302  
 — побочное действие 326  
 Нонахлазин 77  
 — побочное действие 322  
 Норадреналина гидротартрат 273  
 — — побочное действие 340  
 Норпейс см. *Дизопирамид*  
 Норэпинефрин см. *Норадреналина гидротартрат*  
 Но-шпа 51  
 — побочное действие 320  
 Обзидан см. *Пропранолол*  
 Ойдемин см. *Диазоксид*  
 Оксидигитоксин см. *Дигоксин*  
 Оксифедрин 77  
 — побочное действие 324  
 Оксодолин 243  
 Окспренолол 71, 120, 177  
 — побочное действие 322  
 Октадин см. *Гуанетидина сульфат*  
 Ордифлазин см. *Лидофлазин*  
 Орнид см. *Бретилия тозилат*  
 Оропур см. *Калия оротат*  
 Осмитрол см. *Маннит*  
 Остензин см. *Камфоний*  
 Остензол см. *Камфоний*  
 Панангин 110  
 Папаверин 51  
 — побочное действие 320

Пармидин 80, 159  
 — побочное действие 325  
 Патентованное название препарата 8  
 Пелентан см. *Неодикумарин*  
 Пенбутолол 181  
 — побочное действие 333  
 Пендиомид см. *Пентамин*  
 Пентамин 168  
 — побочное действие 336  
 Пентаэритритола тетранитрат см. *Эринит*  
 Пентоксифиллин 293  
 Пергексиллин 56  
 Персантин см. *Дипиридамол*  
 Пинацидил 183  
 Пиндолол 71, 99, 120, 162, 177  
 — побочное действие 322  
 Пипольфен 268  
 Пирбутерол 220  
 Пиридиноккарбамат см. *Пармидин*  
 — — побочное действие 325  
 Пиридоксинил-глиоксилат 78  
 — — побочное действие 324  
 Пиромеканин 116  
 — побочное действие 328  
 Пирроксан 171  
 Плазминогена тканевого активатор 287  
 Плазмозаменители при кардиогенном шоке 277  
 Полиспонин 158  
 Политиазид 190  
 Празозин 171, 172, 221, 250  
 — взаимодействие 307  
 — побочное действие 335  
 Преднизолон при отеке легких 267, 268  
 Преналтерол 162, 220, 252  
 Прениламин 56  
 Пресиноп см. *Метилдофа*  
 Призидилол 198  
 Проаймалина битартрат 107  
 Пробукол 154, 158  
 — побочное действие 331  
 Продектин см. *Пармидин*  
 Прокаиnamид см. *Новокаиnamид*  
 Промедол 266  
 — побочное действие 340  
 Пронестил см. *Прокаиnamид*  
 Пропранолол 68, 99, 120, 128, 130, 132, 134, 162, 176  
 — взаимодействие 303  
 — побочное действие 322  
 Простагландин Е 90  
 Процетофен 151  
 Птерофен см. *Триамтерен*  
 Пуларин см. *Гепарин*  
 Пуртрид см. *Амилорид*



Раувазан см. Раунатин  
 Раунатин 170  
 — побочное действие 333  
 Рауседил см. Резерпин  
 Резерпин 169  
 — взаимодействие 306  
 — побочное действие 332  
 Ретаболил 79, 252  
 — взаимодействие 300  
 — побочное действие 324  
 Рибоксин см. Инозин  
 Рибонозин см. Инозин  
 Ригедал см. Нитросорбид  
 Рисордан см. Нитросорбид  
 Ритмодан см. Дизопирамид  
 Ro-13-6438 250  
  
 Салбутамол 162, 220, 252  
 Санотензин см. Гуанетидина  
     сульфат  
 Сектраль см. Ацебуталол  
 Селокен см. Метопролол  
 Сензит см. Фендилин  
 Сентонил см. Фентанил  
 Сердечные гликозиды, взаимодей-  
     ствие 308  
 — гемодинамический эффект  
     221  
 — дозы 226  
 — побочное действие 337  
 — применение 228, 233  
 — при отеке легких 268  
 — резистентность истинная  
     256  
 — ложная 255  
 — фармакодинамика 223  
 — фармакокинетика 225  
 — чувствительность повышен-  
     ная истинная 256  
 — ложная 256  
 Серпазил см. Резерпин  
 Сиднофарм см. Молсидомин  
 Синипресс 174, 200  
 Синкумар см. Аценокумарол  
 Синтром см. Аценокумарол  
 Тразинтензин 200  
 Солгол см. Надолол  
 Солдактон см. Калия канреонат  
 Сорбангил см. Нитросорбид  
 Сорбитрат см. Нитросорбид  
 Соталол, побочное действие 333  
 Спиринолактон 245  
 — взаимодействие 308  
 — побочное действие 338  
 Спирт этиловый при отеке лег-  
     ких 270  
 Спорыньи алколоиды 174  
 SC-7031-фосфат см. Дизопира-  
     мид  
 Стобетин см. Пропранолол  
 Стрептаза см. Стрептокиназа

Стрептодеказа 289  
 — побочное действие 341  
 Стрептокиназа 287  
 — побочное действие 341  
 Строфантин 132  
 — К 226, 232  
 — D 233  
 — при отеке легких 269  
 Сульфинпиразон 93, 292  
 — побочное действие 342  
 Супрастин см. Хлоропирамин  
 Сустак 41  
  
 Талинол 72  
 — побочное действие 322  
 Тахмалин см. Аймалин  
 Тенормин см. Атенолол  
 Теоникол см. Ксантинола нико-  
     тинат  
 Терапевтический индекс 10  
 Тербуталин 252  
 Теродилин 56  
 Тетранитрат эритритила 46  
 Типамил 56, 124, 189  
 Тиклопидин 292  
 Тиофан см. Арфонад  
 Токайнид 117  
 — побочное действие 329  
 Толерантность к диуретикам 238  
 Тонокард см. Токайнид  
 Тофранил см. Имипрамин  
 Тразикор см. Окспренолол  
 Тразинтензин 200  
 Трангорекс см. Амидодарон  
 Трандат см. Лабетолол  
 Трентал см. Пентоксифиллин  
 Триамтерен 247  
 — взаимодействие 308  
 — побочное действие 339  
 Тримазозин 171  
 — побочное действие 333  
 Тримеканн 115, 134, 136  
 — побочное действие 328  
 Тримеперидин см. Промедол  
 Тримепранол см. Метипранол  
 Триметафана камзилат 203 см.  
     также Арфонад  
 Тринитролонг 42  
 — побочное действие  
 Трипресс 200  
 Трирезид 200  
 — К 200  
 Трихлорметиазид 190  
 Тромболитические средства 287  
 Тромексан см. Неодикумарин  
 Тромкардин 110  
 Тропафен 171, 183  
  
 Урапидил 198  
 Уреафил см. Мочевина  
 Урокиназа 287



Фармакодинамика 12  
Фармакокинетика 16  
Фармакология клиническая 6  
— профилактическая 11  
Фелодипин 56  
Фендилин 56  
Фенилин см. Фениндион  
Фенилэфрин 162, см. также  
Мезатон  
Фениндион 286  
— побочное действие 341  
Фенобинин см. Нандролон-  
фенил-пропионат  
Фенотерол 220  
Фентанил 266  
— побочное действие 340  
Фентоламин 162, 171, 183, 249  
— побочное действие 333  
Фепромарон 285  
Фибринолизин 291  
— побочное действие 341  
Финоптин см. Верапамил  
Флейканид, побочное действие  
328  
Флунаризин 56  
Форидон 189, 207  
Фуросемид 190, 239  
— взаимодействие 308  
— побочное действие 337  
— при отеке легких 267, 268  
— сердечной недостаточности  
240  
Фуросемид ретард 239  
  
Хинидин 98, 100, 130, 132  
— взаимодействие 300  
— дурулес см. Хинидина бисуль-  
фат  
— побочное действие 325  
Хинидина бисульфат 102  
— гидрохлорид 102  
— глюконат 101, 102  
— полигалактуронат 102  
— сульфат 101, 102  
Хлоропирамин 268  
Хлорталидон 190  
— побочное действие 338

— при сердечной недостаточности 242  
Холестирамин 154, 156  
— взаимодействие 305  
— побочное действие 331

Цедиланид см. Целанид  
Цедоксин см. Дигоксин  
Целанид 128, 130, 132, 226, 232  
Целиаза см. Стрептокиназа  
Цетамифен 158  
Циклометиазид 243  
— побочное действие 338  
Циклопентиазид 190  
Циннаризин 56

Эквивалентность биологическая  
10  
— терапевтическая 10  
— химическая 10  
Экскреция лекарств 22  
Электроимпульсная терапия и  
лекарственное лечение 148  
Эналаприл 196  
— малеат 196  
Эндралазин 183  
Эргобазин см. Эргометрин  
Эргокорнин 174  
Эргокриптин 174  
Эргокрестин 174  
Эргометрин 174  
Эргоновин см. Эргометрин  
Эрготамин 174  
Эринит 46  
Эстулик см. Гуанфацин  
Этакриновая кислота 239, 241  
— взаимодействие 308  
— побочное действие 338  
Этацизин 110  
— побочное действие 327  
Этмозин 98, 108, 130  
— взаимодействие 302  
— побочное действие 327  
Этофибрат 151  
Эуфиллин 49  
— побочное действие 320

УН  
Алкогол  
Аллерг  
Альдост  
237  
Аневриз  
Аорто-к  
93  
Аритмия  
малы  
— по  
Артери  
Гипер  
Асисто  
Астма с  
Сердеч  
остра  
Ацидоз  
— ле  
Блокада  
143  
— неп  
— пол  
— синба  
Болезнь  
Брадика  
Внезапн  
Вольфа  
синдр  
Гиперка  
Гиперка  
Гиперли  
— клас  
son и  
— лече  
Гиперте  
— во  
потен  
— ле  
213, 2  
— ля  
«м  
— по  
— пр



## УКАЗАТЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СИНДРОМОВ

- Алкогольная кардиопатия 262  
 Аллергия лекарственная 11  
 Альдостеронизм вторичный 236, 237  
 Аневризма артериовенозная 259  
 Аорто-коронарное шунтирование 93  
 Аритмия мерцательная пароксизмальная 138  
 ————— постоянная 139  
 Артериальная гипертензия см.  
     Гипертензия артериальная  
 Асистолия желудочковая 146  
 Астма сердечная 264 см. также  
     Сердечная недостаточность  
     острая левожелудочковая  
 Ацидоз метаболический 148  
 ————— лечение 147, 148, 149, 238
- Блокада атриовентрикулярная 143  
 ————— неполная 143  
 ————— полная 144  
 — сингаурикулярная 143  
 Болезнь Рейно 294  
 Брадикардия 144
- Внезапная остановка сердца 146  
 Вольфа — Паркинсона — Уайта синдром, тахикардия 127
- Гиперкалиемия 237  
 Гиперкальциемия 147  
 Гиперлиппротеидемия 150  
 — классификация D. S. Fredrickson и R. I. Levy 150, 152  
 — лечение 150—160  
 Гипертензия артериальная 202  
 ————— возможные комбинации гипотензивных средств 214  
 ————— лечение ступенеобразное 213, 215  
 ————— у летчиков, шоферов 216  
 ————— лябильная 212, 213  
 ————— «мягкая» 212, 213  
 ————— пограничная 212, 213  
 ————— при инфаркте миокарда 206  
 ————— нефрите остром 205  
 ————— хроническом 205  
 ————— острой сердечной недостаточности 206  
 ————— расслаивающей аневризме аорты 206  
 ————— феохромоцитоме 205  
 ————— причина неэффективности гипотензивных средств 218  
 ————— профилактика медикаментозная 212  
 ————— оценка 216  
 ————— реноваскулярная 211  
 ————— стабильная 216  
 ————— умеренная 213  
 ————— у пожилых и старых лиц 210  
 — легочная 212  
 Гипертоническая болезнь 201  
 ————— злокачественное течение 209  
 ————— кризы, лечение 205  
 ————— типы 201  
 ————— недостаточность экскреторной функции почек 209  
 ————— обычного течения 206  
 ————— тактика лечения 206  
 ————— терапия гипотензивная специфическая 207  
 ————— стадия I 207  
 ————— II 207  
 ————— III 208  
 ————— тесты выявления натрий- и объемзависимых форм 194  
 ————— церебральная форма 209  
 Гипертонический криз 201  
 ————— гиперкинетический 201  
 ————— гипокинетический 205  
 ————— лекарственные средства 202—204  
 ————— аминазин 205  
 ————— бензогексоний 203  
 ————— гидралазин 202  
 ————— диазоксид 202  
 ————— дибазол 202  
 ————— клофелин 204  
 ————— лабетолол 204  
 ————— метилдофа 203  
 ————— нитроглицерин 204  
 ————— нитропруссид натрия 202



----- пентамин 204  
----- рауседил 202  
----- резерпин 202  
----- триметафана камсилат 203

----- при поражении ЦНС 206  
----- эукинетический 205

Гипогликемия 66

Гипокалькемия, лечение 236

— при лечении диуретиками 236

— профилактика 236

Гипомагниемия 237

Гипонатриемия 237

Злокачественная гипертензия 209

Идиосинкразия 11

Инфаркт миокарда 89

----- купирование ангинозного приступа 89

----- лечение гипертензионного криза 206

----- кардиогенного шока 272—279

----- неосложненный 89

----- применение сердечных гликозидов 234

Ишемическая болезнь сердца 35

----- безболевая 94

----- применение  $\beta$ -адреноблокаторов 61

----- антагонистов кальция 55

----- антигипоксантов 77

----- вазодилататоров 35

----- нитратов 37—48

----- профилактика вторичная 92

----- первичная 91

----- гиполипидемическими средствами 160

Канадской ассоциации кардиологов классификация стенокардии 81

Кардиогенный шок 264, 271

— классификация 272

— клиника 272

— лечение 272—279

— патогенез 271

— последовательность лечения 278

Кардиомиопатия 261

— гипертрофическая 261

— дилатационная см. Кардиомиопатия застойная

— застойная 261

— обструктивная см. Кардиомиопатия гипертрофическая

— рестриктивная 261

Кардиопатия алкогольная 262

— кобальтпивная 262

Кардиосклероз атеросклеротический 258

— и гипертензионная болезнь 258

— миокардитический 258

Коронарная болезнь сердца см.

Ишемическая болезнь сердца

— недостаточность, классификация по Л. И. Фогельсону 81

Легочная гипертензия 212

Легочное сердце 262

----- хроническое 259

Мерцание желудочков 147

— предсердий 132, 138

Мерцательная аритмия 138

----- пароксизмальная 138

----- постоянная 139

— тахикардия 234

Миокардит 258

— идиопатический Абрамова—Фидлера 262

— острый, применение сердечных гликозидов 234

Нарушение проводимости сердца 143

----- применение сердечных гликозидов 234

— ритма сердца, электрофизиологические механизмы 95

Недостаточность кровообращения хроническая 219

----- лечение 220

----- дифференцированное 252

----- рефрактерная 262

Остановка сердца внезапная 146

Отек легких 264

----- лечение дифференцированное 270

----- последовательность 269

----- при инфаркте миокарда 271

Отеки почечные, применение диуретиков 258

Парасистолия 146

Перикардит констриктивный 258

Печеночная недостаточность 263

Пороки сердца клапанные, применение сердечных гликозидов 234

Почечная недостаточность 258, 263, 328

Реноваскулярная гипертензия 211

Ретромбоз, профилактика 287



Сахарный диабет 66

Сердечная недостаточность, варианты(ы) 260

—— гиперкинетический 260

—— коллаптоидный 260

—— с синусовым ритмом и брадикардией 260

—— гемодинамические эффекты лекарственных средств 221

—— острая левожелудочковая 253

—— правожелудочковая 253, 254

—— при аневризме артериовенозной 259

—— анемии 259

—— гипертонической болезни 208

—— тиреотоксикозе 259

—— применение анаболических средств 258

—— вазодилататоров 258

—— диуретиков 256

—— сердечных гликозидов, показания 233

—— противопоказания 234

—— хроническая 254

Синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта 145

—— отмены лекарства 14, 70

—— последствия 15

—— преждевременного возбуждения желудочков см. Синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта

—— слабости синусового узла 144, 148

—— «torsade de pointes» 324, 328

—— Фредерика 138

Система свертывания крови 280

Стенокардия вариантная 89

—— впервые возникшая 88

—— классификация по функциональным классам 81

—— купирование приступа 89

—— нестабильная 88

—— покоя 89

—— применение сердечных гликозидов 234

—— Принцметала 89

—— прогрессирующая 88

—— стабильная 82

—— группы по Л. А. Мясникову, В. И. Метелице 83, 86, 87

Тахикардия мерцательная, применение сердечных гликозидов 234

Тахикардия атриовентрикулярная 127

—— желудочковая идиовентрикулярная 137

—— пароксизмальная 141

—— двунаправленно-веретенообразная см. «Torsade de pointes» синдром

—— экстрасистолическая 134

—— предсердная без синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта 127

—— суправентрикулярная пароксизмальная 126, 128, 234

—— при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта 127

Трепетание предсердий 127, 130, 234

Тиреотоксикоз 259

«Torsade de pointes» синдром 324, 328

Тромбоз сосудов мозга 263

—— сетчатки глаза 291

Тромбоэмболия легочной артерии 288

Феохромоцитома 205

Фибрилляция желудочков 147

Фибринолитическая система 282

Фредерика синдром 138

Функциональные классы стенокардии 81

Цирроз печени, применение диуретиков 257

Шок кардиогенный см. Кардиогенный шок

Экстрасистолы желудочковые 140

—— суправентрикулярные 140

Эндартерит 294



## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| Предисловие к первому изданию .....  | 3   |
| От автора .....  | 4   |
| Список сокращений .....  | 5   |
| Глава I. Основные понятия клинической фармакологии .....   | 6   |
| Глава II. Особенности оценки фармакодинамики сердечно-сосудистых лекарственных средств в клинике ..... | 12  |
| Глава III. Фармакокинетика сердечно-сосудистых лекарственных средств (основные сведения) .....         | 16  |
| Глава IV. Антиангинальные средства .....   | 35  |
| Лекарственные средства .....   | 35  |
| Вазодилататоры .....   | 35  |
| Антагонисты кальция .....  | 55  |
| $\beta$ -Адреноблокаторы .....   | 61  |
| Антиадренергические неконкурентные средства .....  | 74  |
| $\beta$ -Адреноактиваторы .....  | 76  |
| Препараты, увеличивающие переносимость миокардом гипоксии (антигипоксанты) .....                       | 77  |
| Анаболические средства .....   | 78  |
| Средства антибрадикининового действия .....  | 80  |
| Дифференцированный подход к назначению антиангинальных средств при ишемической болезни сердца .....    | 81  |
| Глава V. Антиаритмические лекарственные средства .....   | 95  |
| Лекарственные средства .....   | 95  |
| Электрофизиологические механизмы нарушений ритма сердца .....  | 95  |
| Классификация антиаритмических лекарственных средств .....   | 97  |
| Антиаритмические средства I группы .....   | 97  |
| Антиаритмические средства II группы .....  | 112 |
| Антиаритмические средства III группы .....   | 120 |
| Антиаритмические средства IV группы .....  | 121 |
| Антиаритмические средства V группы .....   | 124 |
| Дифференцированный подход к назначению антиаритмических средств .....                                  | 126 |
| Аритмогенный эффект антиаритмических препаратов .....  | 149 |
| Глава VI. Антиатеросклеротические лекарственные препараты .....  | 150 |
| Лекарственные средства .....   | 150 |
| Гиполипидемические средства .....  | 150 |
| Антиатеросклеротические средства другого механизма действия .....                                      | 159 |
| Дифференцированный подход к назначению антиатеросклеротических средств .....                           | 159 |



|  |     |
|--|-----|
| Глава VII. Гипотензивные лекарственные средства .....  | 161 |
| Лекарственные средства .....   | 161 |
| Антиадренергические средства .....   | 161 |
| Средства, воздействующие преимущественно на центральную симпатическую активность .....               | 161 |
| Ганглиоблокирующие средства .....  | 167 |
| Преимущественно постганглионарные адреноблокаторы ...  | 168 |
| $\alpha$ -Адреноблокаторы .....  | 171 |
| $\beta$ -Адреноблокаторы .....   | 174 |
| $\alpha$ - и $\beta$ -Адреноблокаторы .....  | 182 |
| Вазодилататоры .....   | 183 |
| Артериоларные вазодилататоры .....   | 183 |
| Артериоларные и венозные вазодилататоры .....  | 186 |
| Венозные вазодилататоры .....  | 189 |
| Антагонисты кальция .....  | 189 |
| Диуретики .....  | 190 |
| Препараты, влияющие на нейро-гуморальные механизмы, регулирующие кровяное давление .....             | 195 |
| Препараты сочетанного действия .....   | 198 |
| Другие гипотензивные средства .....  | 198 |
| Комбинированные препараты .....  | 200 |
| Дифференцированный подход к назначению лекарственных средств при артериальной гипертензии .....      | 201 |
| Глава VIII. Лекарственные средства при хронической недостаточности кровообращения .....              | 219 |
| Лекарственные средства .....   | 219 |
| Сердечные гликозиды .....  | 222 |
| Диуретики .....  | 235 |
| Вазодилататоры .....   | 248 |
| Негликозидные средства с положительным инотропным и вазодилатирующим эффектом .....                  | 250 |
| Ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II .....                            | 251 |
| Трофические и анаболические средства .....   | 251 |
| Другие средства .....  | 252 |
| Дифференцированное лечение хронической недостаточности кровообращения .....                          | 252 |
| Глава IX. Лекарственные средства при острой сердечно-сосудистой недостаточности .....                | 264 |
| Отек легких .....  | 264 |
| Лекарственные средства .....   | 265 |
| Снижение гидростатического давления в легочных сосудах и сокращение венозного притока к сердцу ..... | 265 |
| Уменьшение объема циркулирующей крови и дегидратация легких .....                                    | 267 |
| Уменьшение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран .....                                       | 268 |
| Усиление сократительной способности миокарда .....   | 268 |
| Устранение болевого синдрома и острых нарушений ритма .....  | 269 |
| Борьба с гипоксией, нарушениями кислотно-щелочного состояния .....                                   | 269 |
| Борьба с бронхоспазмом и улучшение альвеолярной вентиляции .....                                     | 269 |
| Дифференцированный подход к терапии отека легких .....   | 270 |
| Кардиогенный шок .....   | 271 |
| Лекарственные средства .....   | 272 |
| Мероприятия по улучшению гемодинамики .....  | 273 |
|  | 367 |



|   |     |
|---|-----|
| Последовательность лекарственных мероприятий при лечении кардиогенного шока .....             | 278 |
| Глава X. Антикоагулянты, антитромботические и антитромбоцитарные лекарственные средства ..... | 280 |
| Механизмы свертывания крови .....   | 280 |
| Антикоагулянты прямого и непрямого действия .....   | 283 |
| Тромболитические средства .....   | 287 |
| Антитромбоцитарные средства .....   | 292 |
| Глава XI. Взаимодействие кардиологических лекарственных средств .....                         | 295 |
| Глава XII. Принципы индивидуальной фармакотерапии кардиологических больных .....              | 311 |
| Глава XIII. Побочное действие кардиологических лекарственных средств .....                    | 317 |
| Глава XIV Принципы профилактической фармакологии в кардиологии (общие положения) .....        | 343 |
| Приложение. Метод парных велоэргометров .....   | 348 |
| Указатель лекарственных средств .....   | 355 |
| Указатель заболеваний и синдромов .....   | 362 |

#### Справочное издание

Владимир Исаакович Метелица

СПРАВОЧНИК КАРДИОЛОГА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Под редакцией академика *Е. И. Чазова*

Зав. редакцией *А. Р. Ананьева*

Редактор *В. А. Райский*

Редактор издательства *Л. В. Левушкина*

Художественный редактор *С. М. Лымина*

Оформление художника *В. М. Полисского*

Технический редактор *А. М. Миронова*

Корректор *В. С. Смирнова*

ИБ 4210

Сдано в набор 14.05.86. Подписано к печати 25.11.86. Т-21528. Формат бумаги 84×108/32 Бумага тип № 2 Гарнитура «Таймс». Печать высокая. Усл. печ. л. 19,32 Усл. кр.-отт 19,32 Уч.-изд л. 26,18. Доп. тиража 100 000 экз. Заказ 1280. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Набрано в ордена Октябрьской Революции и ордена Трудового Красного Знамени МПО «Первая Образцовая типография имени А. А. Жданова» Союзполиграфпрома при Государственном Комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113054, Москва, Валовая, 28.

Огпечатано в Московской типографии № 11 Союзполиграфпрома при Государственном Комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Нагатинская, 1.



|       |     |
|-------|-----|
| ..... | 278 |
| ..... | 276 |
| ..... | 270 |
| ..... | 283 |
| ..... | 287 |
| ..... | 292 |
| ..... | 295 |
| ..... | 311 |
| ..... | 317 |
| ..... | 343 |
| ..... | 348 |
| ..... | 355 |
| ..... | 362 |

АРМАКОЛОГИИ

Чазова

ина  
ина  
кого  
ова

1528. Формат бумаги  
кая. Усл. печ. л. 19,32  
000 экз. Заказ 1280.

ина» 101000, Москва,

го Красного Знамени  
Союзполиграфпрома  
полиграфии и книжной

ома при Государствен-  
ной торговли. 113105,











12004

INSTITUTIONAL



СТІПЕНЬ БОЖИТІВНОСТІ КРАПІВНОГО ГІПЕРМІОЗУ  
АБО КРАПІВНОГО ГІПЕРМІОЗУ